Santé Canada Health Canada

Ligne directrice

Demandes d'autorisation d'essai expérimental pour les instruments médicaux

Date d'adoption : 2017/10/06
Date d'entrée en vigueur : 2018/10/01

Canada

Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:
Guidance Document: Applications for Medical Device Investigational Testing Authorizations

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Téléc. : 613 941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : octobre 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat : H13-9/16-2018F-PDF
ISBN : 978-0-660-27059-3
Pub : 180144

Avant-propos

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la façon de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel sur la manière d'appliquer les mandats et les objectifs de Santé Canada d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document pourraient être remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Table des matières

1. Introduction 6
    1.1 Objectifs de la politique 6
    1.2 Énoncés de la politique 6
    1.3 Portée et application 6
    1.4 Contexte 7

2. Directives de mise en œuvre 7
    2.1 Abréviations et définitions 7
        2.1.1 Abréviations 7
        2.1.2 Termes et définitions 8
    2.2 Rencontre préalable à la demande d'AEE 13
        2.2.1 Demander une rencontre préalable à la demande d'AEE 14
        2.2.2 Trousse d'information en vue de la rencontre préalable à la demande d'AEE14
        2.2.3 Compte rendu de la rencontre préalable à la demande d'AEE 15
    2.3 Demandes d'AEE 15
        2.3.1 Stades de développement du produit 15
        2.3.2 Quand présenter une demande d'AEE 16
            2.3.2.1 Étutes Eligibles 16
            2.3.2.2 Études non-eligibles 17
            2.3.2.3 Séquences d'impulsions en cours de production pour les appareils d'IRM 17
        2.3.3 Comment remplir une demande d'AEE 19
            2.3.3.1 Plusieurs instruments utilisés dans la même étude 20
            2.3.3.2 Instruments utilisés dans des essais cliniques de médicaments (produits pharmaceutiques et biologiques) 20
            2.3.3.3 Produits mixtes et examens conjoints 20
        2.3.4 Structure de la demande d'AEE 21
        2.3.5 Exigences d'une demande d'AEE 21
        2.3.6 Autorisation d'essai expérimental 32
    2.4 Responsabilités des fabricants et des importateurs 32
        2.4.1 Publicité 32
        2.4.2 Système de gestion de la qualité 32
        2.4.3 Tenue de registres 32
        2.4.4 Registres de distribution 33
        2.4.5 Rapports d'incident obligatoires 33
        2.4.6 Autres obligations 33
    2.5 Demande de révision d'une AEE 34
        2.5.1 Comment présenter une demande de révision de l'AEE 35
        2.5.2 Autres renseignements à ajouter au dossier 36
    2.6 Annulation d'une AEE 36
    2.7 Procédure d'examen des demandes d'AEE et des demandes de révision d'une AEE 36
        2.7.1 Examen préliminaire 36
            2.7.1.1 Avis de refus (examen préliminaire) 37

2.7.2 Examen 37
2.7.2.1 Refus d'une demande 38
2.8 Exigences suivant l'autorisation 38
2.8.1 Interruption de l'essai expérimental 38
2.8.2 Reprise d'un essai expérimental 39
2.8.3 Achèvement de l'étude et fermeture des emplacements 39
2.8.4 Rapport d'essai expérimental 39
2.8.5 Diffusion publique des renseignements concernant les AEE 40

Annexe 1 - Adresses Pertinentes 41

Annexe 2 - Documents Utiles 42

Annexe 3 - Déterminer s'il faut demander une AEE 45

Annexe 4 - Format d'une demande d'AEE 46

Annexe 5 - Foire aux Questions 47

1. Introduction

La Loi sur les aliments et drogues (LAD) précise le cadre législatif auquel les instruments médicaux sont soumis. Le Bureau des matériels médicaux voit à administrer les exigences découlant de la partie 3 du Règlement sur les instruments médicaux (appelé ci-après le Règlement) qui régit la vente et l'importation de tout instrument médical utilisé lors d'essais expérimentaux menés sur des sujets humains. Les fabricants et les importateurs doivent respecter les exigences prévues dans le Règlement, notamment celles précisées au paragraphe 83(1), s'ils veulent obtenir l'autorisation de Santé Canada de vendre un instrument à un chercheur compétent dans le but de mener des essais expérimentaux.

1.1 Objectifs de la politique

Aider les fabricants et les importateurs à préparer la documentation nécessaire en vue d'obtenir l'autorisation de vendre ou d'importer un instrument médical en vertu d'une autorisation d'essai expérimental (AEE), tout en assurant la protection des sujets de l'étude et en favorisant l'excellence de la recherche et du développement au Canada. Santé Canada s'efforce ainsi d'améliorer l'accès des Canadiens à des technologies nouvelles et innovantes en matière d'instruments médicaux.

1.2 Énoncés de la politique

Il incombe aux fabricants et aux importateurs de présenter une demande d'AEE à Santé Canada pour avoir la permission de vendre ou d'importer un instrument médical dans le but de mener des essais expérimentaux sur des sujets humains.

Santé Canada s'attend à ce que les fabricants respectent les principes de la Déclaration d'Helsinki et de l'Énoncé de politique des trois Conseils (2e édition) : Éthique de la recherche avec des êtres humains (2014), de même que se conforment aux bonnes pratiques cliniques (BPC) décrites dans la norme ISO 14155 - Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains. Cette norme correspond en général aux définitions et aux exigences du Règlement. En cas de divergences, le Règlement a préséance.

Les conseils d'éthique de la recherche (CER) jouent un rôle de premier plan dans la surveillance de la conduite des études expérimentales, et des renseignements au sujet des CER sont requis par l'article 81 de la partie 3 du Règlement pour tous les essais expérimentaux impliquant des instruments médicaux. Santé Canada émettra une « lettre d'autorisation » pour les essais expérimentaux des instruments médicaux de classe III et IV, si la demande répond aux exigences énoncées dans la partie 3 du Règlement sur les instruments médicaux, même si l'approbation du CER n'est pas disponible au moment où l'examen de la demande d'AEE est complété. **On rappelle aux fabricants et aux importateurs que ces renseignements sont requis avant le début de l'étude, et que pour les instruments médicaux de classe III et IV, la lettre d'approbation du CER doit être fournie à Santé Canada aussitôt qu'elle est disponible**.

Les fabricants et les importateurs sont tenus de présenter une demande d'AEE en format « électronique autre que le format eCTD » et de respecter la structure présentée à l'annexe 4.

1.3 Portée et application

La présente ligne directrice a pour but d'aider les fabricants et les importateurs à organiser et à présenter une demande d'AEE afin qu'un essai expérimental puisse être mené à l'aide d'un

instrument de classe II, III ou IV par le fabricant, un établissement universitaire, un établissement de soins de santé ou une organisation contractuelle de recherche. Elle précise également les responsabilités des fabricants et des importateurs au moment de mener un essai expérimental à l'aide d'un instrument de classe I. En outre, elle permet aux chercheurs et aux institutions prenant part aux essais expérimentaux d'instruments médicaux au Canada de bien comprendre leurs rôles et responsabilités dans cette démarche.

Le présent document ne concerne pas l'essai expérimental d'instruments diagnostiques in vitro (IDIV) au Canada. Les fabricants et les importateurs sont invités à consulter la ligne directrice intitulée Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments diagnostiques in vitro (GD010) disponible sur le site Web du gouvernement du Canada (voir l'annexe 2).

La présente ligne directrice remplace la ligne directrice intitulée Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments médicaux (GD009/Rev00-MDB V3 datée du 1999-02-22).

1.4 Contexte

Les essais expérimentaux menés à l'aide d'instruments médicaux sur des sujets humains sont devenus un domaine de recherche et de développement en croissance depuis l'établissement du nouveau Règlement sur les instruments médicaux en mai 1998.

La présente ligne directrice a été mise à jour par rapport à la ligne directrice antérieure, publiée en 1999, en vue de l'éclaircir, pour répondre aux réserves exprimées par les intervenants et aborder certains sujets, comme l'utilisation de normes reconnues aux termes du Règlement, les produits mixtes médicaments/matériels médicaux, l'utilisation d'instruments non homologués dans les études sur les médicaments, le moment de l'approbation du CER pour les instruments médicaux de classes III et IV, les essais expérimentaux parrainés par les chercheurs, les stades de développement d'un produit, les révisions apportées au protocole d'un essai expérimental et les rapports d'incident obligatoires. À l'avenir, Santé Canada prévoit passer régulièrement en revue la présente ligne directrice pour répondre aux réserves exprimées par les intervenants et réagir à un environnement changeant rapidement au Canada en ce qui a trait aux instruments médicaux.

2. Directives de mise en œuvre

2.1 Abréviations et définitions[1]

2.1.1 Abréviations

AEE
Autorisation d'essai expérimental

BC
Brochure du chercheur

BMM
Bureau des matériels médicaux

BPC
Bonnes pratiques cliniques

CER
Conseil d'éthique de la recherche

CTD
Common Technical Document (dossier technique commun)

DEC
Demande d'essai clinique (médicaments et produits biologiques)

DIMM
Déclaration des incidents liés aux matériels médicaux

DPT
Direction des produits thérapeutiques

EC
Entente avec les chercheurs

ECR
Essai clinique randomisé

EE
Essai expérimental

FCE
Formulaire de consentement éclairé

IDIV
Instrument diagnostique in vitro

IU
Instructions d'utilisation

ISO
Organisation internationale de normalisation

UCIM
Unité de la conformité des instruments médicaux

2.1.2 Termes et définitions

La plupart des définitions qui suivent sont tirées du Règlement ou de la norme ISO 14155 - Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains - Bonnes pratiques cliniques.

Renseignements complémentaires :
Renseignements demandés au fabricant ou à l'importateur de l'instrument par Santé Canada afin de déterminer si les conditions précisées au paragraphe 83(1) du Règlement ont été respectées.

Événement indésirable :
Toute manifestation clinique indésirable, maladie ou blessure non intentionnelle, ou tout signe clinique indésirable (y compris un résultat anormal de laboratoire) chez un sujet, utilisateur ou autre personne, en relation ou non avec l'instrument médical sous investigation, ce qui comprend :

a. les événements liés à l'instrument médical sous investigation ou au comparateur, et
b. les événements liés aux procédures suivies

Pour les utilisateurs ou autres personnes, la définition concerne uniquement les événements liés à l'instrument sous investigation.

Biais :
Erreur de mesure systématique commise au cours de la collecte des données.

Cahier d'observations :
Ensemble de documents imprimés, optiques ou électroniques concernant chaque sujet sur lesquels les informations à communiquer au promoteur sont enregistrées, comme l'exige le plan d'investigation clinique (soit le protocole).

Investigation clinique :
Investigation systématique portant sur un ou plusieurs sujets humains, entreprise pour vérifier la sécurité et/ou les performances d'un instrument médical[2].

Rapport d'investigation clinique :
Document décrivant la conception, l'exécution, l'analyse statistique et les résultats d'une investigation clinique.

Produit mixte :
Produit thérapeutique réunissant une composante « médicament » ou « biologique » et une composante « instrument médical » (qui seraient séparément classifiées comme étant soit un médicament soit un instrument médical), de manière telle que les natures distinctes de la composante « médicament » ou « biologique » et une composante « instrument médical » sont intégrées en un seul produit.

Comparateur :
Instrument médical, thérapie (par exemple, contrôle ayant une action), placebo, traitement simulé ou absence de traitement, utilisé dans le groupe de référence d'une investigation clinique.

Organisation contractuelle de recherche :
Personne ou organisation engagée par le promoteur[3] pour exercer une ou plusieurs responsabilités ou tâches liées à l'investigation clinique incombant au promoteur.

Écart :
Cas de non-respect, délibéré ou non, des exigences du plan d'investigation clinique.

Instrument :
Tout instrument, appareil, dispositif ou article semblable ou tout réactif in vitro, y compris tout composant, partie ou accessoire de l'un ou l'autre de ceux-ci, fabriqué ou vendu pour servir à l'une ou l'autre des fins ci-après ou présenté comme pouvant y servir :

a. le diagnostic, le traitement, l'atténuation ou la prévention d'une maladie, d'un désordre ou d'un état physique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux
b. la restauration, la correction ou la modification de la structure corporelle d'un être humain ou d'un animal, ou du fonctionnement des parties du corps d'un être humain ou d'un animal
c. le diagnostic de la gestation chez l'être humain ou les animaux

d. les soins de l'être humain ou des animaux pendant la gestation ou à la naissance ou les soins postnatals, notamment les soins de leur progéniture
e. la prévention de la conception chez l'être humain ou les animaux

Est exclu de la présente définition un tel instrument, appareil, dispositif ou article, y compris tout composant, partie ou accessoire de l'un ou l'autre de ceux-ci, servant à l'une ou l'autre des fins visées aux alinéas a) à e) uniquement par des moyens pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques ou uniquement par des moyens chimiques à l'intérieur ou à la surface du corps d'un être humain ou d'un animal.

Identificateur de l'instrument :

Série unique de lettres ou de chiffres, ou toute combinaison de ceux-ci, ou code à barres, qui est assigné à l'instrument médical par le fabricant et qui permet d'identifier l'instrument et de le distinguer d'instruments similaires.

Nom de l'instrument :

Vise également tout renseignement nécessaire à l'utilisateur pour identifier l'instrument médical et le distinguer d'instruments similaires.

Urgence :

« Une situation imprévue ou soudaine; un accident, une urgence ou un besoin pressant. »[4]

Comité d'éthique :

Organisme indépendant dont la responsabilité consiste à examiner les investigations cliniques pour protéger les droits, la sécurité et le bien-être des sujets participant à l'investigation clinique. Les exigences réglementaires relatives aux comités d'éthique ou aux institutions similaires varient d'un pays ou d'une région à l'autre[5].

Bonnes pratiques cliniques :

Pratiques cliniques généralement reconnues qui visent à assurer la protection des droits, la sécurité et le bien-être des sujets qui participent à des essais cliniques et des autres personnes.

Professionnel de la santé :

Personne autorisée en vertu des lois d'une province à y fournir des services de santé.

Hypothèse :

Postulat à vérifier, issu de l'objectif, concernant la sûreté ou les performances de l'instrument médical utilisé pour concevoir l'investigation clinique et pouvant être accepté ou rejeté en fonction des résultats de l'investigation et des calculs statistiques. L'hypothèse principale est le facteur déterminant des paramètres de sûreté ou de performance de l'instrument médical sous investigation et sert généralement à calculer la taille de l'échantillon. Les hypothèses secondaires concernant d'autres points d'intérêt peuvent également être évaluées.

Importateur :

Personne autre que le fabricant de l'instrument, dont l'établissement est au Canada, et qui se charge de faire introduire l'instrument au Canada par des fabricants ou des distributeurs de l'étranger, en vue de sa vente au Canada.

Indépendant :

Non impliqué dans la conduite d'une investigation clinique à l'exception des responsabilités affectées spécifiquement afin d'éviter les biais ou un conflit d'intérêts.

Document ou formulaire de consentement éclairé :

Processus par lequel une personne est informée et invitée à participer volontairement à une investigation clinique. Un consentement éclairé est consigné sous la forme d'un formulaire de consentement éclairé écrit, signé et daté.

Site d'investigation :

Institution ou lieu où est effectuée une investigation clinique[6].

Instrument médical sous investigation :

Instrument médical dont la sûreté ou les performances sont évaluées dans le cadre d'une investigation clinique. Cette définition inclut les instruments médicaux déjà commercialisés pour lesquels de nouvelles indications, de nouvelles populations, de nouveaux matériaux ou des modifications de conception sont évalués[7].

Chercheur :

Membre de l'équipe du site d'investigation nommé et encadré par le chercheur principal de ce site pour réaliser des procédures essentielles liées à l'investigation clinique ou pour prendre des décisions importantes concernant celle-ci[8].

Brochure du chercheur :

Ensemble des informations cliniques et non cliniques actualisées concernant le ou les instruments médicaux sous investigation et qui sont pertinentes pour l'étude clinique.

Essai expérimental à l'initiative du chercheur :

Lorsqu'un essai expérimental est initié par un clinicien ou un établissement de santé, et non par le fabricant de l'instrument médical, il s'agit d'un essai à l`initiative du chercheur. Dans ce cas, les données générées dans le cadre de l'essai ne sont pas destinées à soutenir une demande de licence ou de nouvelles allégations commerciales. Le financement de ces recherches est généralement fourni par un tiers indépendant, tel que les IRSC (Instituts de recherche en santé du Canada). Un essai parrainé par un chercheur peut ou non exiger une demande d`AEE (voir la section 2.3.2 de cette ligne directrice).

Essai expérimental à l'initiative du fabricant :

Essai clinique entrepris par un fabricant, et portant sur un instrument non homologué ou des indications non approuvées pour un instrument homologué (voir la section 2.3.2 de cette ligne directrice). Habituellement, le fabricant parraine l'essai dans le but de commercialiser un nouvel instrument médical destiné à la vente en général, ou pour un instrument déjà sous licence, pour de nouvelles indications.

Fabricant :

Personne qui vend l'instrument médical sous son propre nom ou sous un nom commercial, une marque de commerce, un dessin ou un autre nom ou marque qu'elle contrôle ou dont elle est propriétaire et qui est responsable de la conception, de la fabrication, de l'assemblage, du traitement, de l'étiquetage, de l'emballage, de la remise à neuf ou de la modification de l'instrument, ou de l'assignation d'une utilisation à cet instrument, que ces opérations soient effectuées par elle ou pour son compte.

Instrument médical :

S'entend d'un instrument, au sens de la Loi, à l'exclusion des instruments destinés à être utilisés à l'égard des animaux.

Surveillance :

Action de superviser l'avancement d'une investigation clinique pour s'assurer que celle-ci est conduite, enregistrée et communiquée conformément au plan d'investigation clinique, aux procédures écrites, à la Norme internationale de l'ISO et aux exigences réglementaires applicables.

Objectif :

Raison principale de la conduite de l'investigation clinique.

Chercheur principal :

Personne compétente responsable de la conduite de l'investigation clinique sur un site d'investigation. Si une investigation clinique est conduite par une équipe sur un site d'investigation, le chercheur principal est le responsable de l'équipe. En fonction des réglementations provinciales, la responsabilité incombe soit à une personne soit à une institution.

Développement de produit :

Études exploratoires de base menées pour déterminer si un article mis à l'essai a une quelconque utilité.

Protocole :

Document établissant les objectifs, la conception, la méthodologie, les considérations statistiques et l'organisation de l'essai clinique (aussi appelé « plan d'investigation clinique »).

Chercheur compétent :

Personne qui est membre en règle d'une association professionnelle de personnes habilitées en vertu des lois d'une province à y offrir des soins de santé et qui a été désignée par le comité de déontologie d'un établissement de santé pour y effectuer un essai expérimental.

Randomisation :

Processus d'affectation des sujets à l'instrument médical sous investigation ou aux groupes comparateurs utilisant une méthodologie statistique reconnue pour déterminer l'affectation afin de réduire les biais.

Classification du risque :

Classification d'un instrument médical conformément aux Règles de classification des instruments médicaux précisées à l'annexe 1 du Règlement sur les instruments médicaux.

Vente :

Est assimilé à l'acte de vendre le fait de mettre en vente, ou d'exposer ou d'avoir en sa possession pour la vente, ou de distribuer, que la distribution soit faite ou non pour une contrepartie[9].

Événement indésirable grave :

Événement indésirable ayant entraîné :

a. la mort
b. une détérioration grave de la santé du sujet qui :
    i. a provoqué une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet
    ii. a provoqué une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles
    iii. a nécessité l'hospitalisation du patient ou la prolongation de son séjour à l'hôpital

iv. a provoqué une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter une maladie ou une blessure mettant en danger la vie du sujet ou une infirmité permanente du corps ou des fonctions corporelles

c. une souffrance fœtale, une mort fœtale, une anormalité ou une anomalie congénitale[10]

Modification importante :

Toute modification qui pourrait vraisemblablement influer sur la sûreté ou l'efficacité de l'instrument médical. Est également visée toute modification d'un des éléments suivants :

a. les procédés, les installations ou l'équipement de fabrication
b. les procédures de contrôle de la qualité de la fabrication, notamment les méthodes, essais ou procédures utilisés pour contrôler la qualité, la pureté et la stérilité de l'instrument ou de ses matériaux de fabrication
c. la conception de l'instrument, notamment les principes de fonctionnement, les caractéristiques de rendement et les spécifications des matériaux, de la source d'énergie, du logiciel ou des accessoires
d. l'utilisation à laquelle l'instrument est destiné, notamment toute utilisation nouvelle ou supplémentaire, tout ajout ou suppression de contre-indications et toute modification de la période servant à fixer la date de péremption[11]

Début de l'étude :

La date à laquelle le site de l'essai expérimental sera prêt à recruter des patients dans l'étude.

Fin de l'étude :

L'étude est considérée comme terminée après que le dernier sujet s'est soumis à une visite de « fin d'étude ». La « visite de fin d'étude » est la toute dernière visite au cours de laquelle des examens et des procédures liés à l'étude ont été menés, y compris la consignation de tout événement indésirable lié à l'étude. L'étude n'est pas considérée comme terminée si l'essai clinique est suspendu, annulé ou clos.

Rencontre préalable à une demande d`AEE :

Un fabricant d'instruments médicaux qui souhaite déposer une demande d'essai pour instrument médical peut demander une rencontre, en personne ou par téléconférence, afin de répondre à des questions concernant les exigences d'essais expérimentaux de Santé Canada pour les instruments médicaux.

Sujet :

Personne qui prend part à une investigation clinique. Il peut s'agir d'une personne en santé se portant volontaire ou d'un patient.

2.2 Rencontre préalable à la demande d'AEE

Dans la plupart des cas, les questions d'ordre général peuvent être traitées par courriel ou par téléphone. Si des conseils plus détaillés sont requis pour répondre de manière informative et exacte aux questions que pourraient avoir les promoteurs sur la demande d'AEE, on invite les fabricants et les importateurs à demander une rencontre préalable à la demande d'AEE, surtout pour les instruments nouveaux de classe III et IV et les produits mixtes. Une telle consultation peut s'avérer utile pour les aider à rédiger leur demande et favoriser une décision réglementaire en temps opportun.

Cette rencontre préalable à la demande d'AEE vise à permettre au fabricant ou à l'importateur de présenter des données pertinentes et de discuter des préoccupations ou questions concernant le développement de produit. Elle offre également à Santé Canada l'occasion de donner des conseils, ainsi que de souligner les lacunes possibles ou d'exprimer des réserves quant à l'investigation proposée. Les fabricants et les importateurs peuvent inviter les chercheurs compétents qui prendront part à l'investigation proposée au Canada à assister à cette rencontre.

2.2.1 Demander une rencontre préalable à la demande d'AEE

Toute demande de rencontre ou consultation préalable à la demande d'AEE doit être faite par écrit par le fabricant ou l'importateur à la Division des essais expérimentaux du Bureau des matériels médicaux à l'adresse : hc.it-ee.sc@canada.ca.

La demande doit être présentée sous forme de lettre d'accompagnement proposant trois choix de date et heure qui conviennent en vue de la rencontre. La lettre d'accompagnement doit contenir les renseignements suivants :

- un résumé de l'étude proposée
- une liste des questions préliminaires auxquelles Santé Canada doit répondre pendant la rencontre
- suffisamment d'information pour que Santé Canada puisse évaluer l'utilité de la rencontre et déterminer le personnel compétent à y convier pour discuter des questions soumises. Cela permettra de veiller à ce que les ressources de Santé Canada soient utilisées à bon escient

Santé Canada accusera réception de la demande de rencontre en temps opportun. S'il accepte de tenir une rencontre, l'accusé de réception indiquera la date à laquelle une trousse d'information préalable à la demande d'AEE doit être fournie, la date et le lieu de la rencontre, ainsi que la liste des personnes qui y seront présentes. Il convient de noter que Santé Canada se réserve le droit de proposer une rencontre via téléconférence ou de répondre aux questions pour courriel au lieu de tenir une rencontre en face à face.

2.2.2 Trousse d'information en vue de la rencontre préalable à la demande d'AEE

La trousse d'information doit être présentée en format électronique et contenir :

a) l'ordre du jour proposé, le jeu de diapositives utilisé, notamment la liste définitive des questions, ainsi qu'une liste complète des personnes présentes [il est convenu que les diapositives peuvent être modifiées avant la rencontre];
b) un court résumé de toutes les données applicables, notamment :
   i. un tableau énumérant les études précliniques et cliniques terminées
   ii. les spécifications de l'instrument et les résultats des essais précliniques, y compris les résultats des bancs d'essai et des études expérimentales sur animal
   iii. une liste des normes utilisées lors de la conception et de la fabrication de l'instrument
   iv. les événements indésirables observés et des précisions sur les problèmes de sécurité possibles
c) le plan clinique global proposé pour le stade de développement actuel de l'instrument, notamment, ses usages homologués dans d'autres pays [il est convenu que ce plan est sujet à changement à mesure que de nouvelles données sont disponibles]; et

d) les détails de l'investigation clinique qu'on se propose de mener au Canada, à l'intérieur du cadre de l'AEE souhaitée, y compris :
   i. un exposé du protocole d'essai
   ii. une hypothèse et les objectifs de l'étude
   iii. l'affection à traiter ou à diagnostiquer et une description des traitements disponibles
   iv. les procédures et/ou les critères envisagés pour le suivi des patients, ainsi que les évaluations de l'efficacité et les critères de sécurité à évaluer, ainsi que les critères de réussite/d'échec
   v. les considérations statistiques.

En présence d'une trousse d'information insatisfaisante, le fabricant ou l'importateur peut être invité à repousser ou à remettre la rencontre à plus tard pour lui permettre de réunir une trousse plus complète. Il convient de noter que Santé Canada se réserve le droit de modifier ou d'abréger l'ordre du jour proposé comme bon lui semble afin d'atteindre les objectifs de la rencontre.

2.2.3 Compte rendu de la rencontre préalable à la demande d'AEE

Le fabricant ou l'importateur doit rédiger puis envoyer à Santé Canada un compte rendu écrit des discussions et des conclusions de la rencontre dans les quatorze (14) jours suivant la rencontre. Tous les comptes rendus définitifs de cette consultation seront versés au dossier.

Une copie du compte rendu des discussions et des conclusions approuvé par toutes les parties présentes à la rencontre doit être jointe à la demande d'AEE subséquente.

2.3 Demandes d'AEE

Aux termes du Règlement, seuls les fabricants et les importateurs peuvent demander l'autorisation de mener un essai expérimental sur des sujets humains au Canada. Dans les deux cas, un cadre supérieur du fabricant doit remplir et signer le formulaire de demande (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/formulaires/demande-autorisation-vente-instrument-medical-experimental-formulaires.html). Cependant, un chercheur/clinicien peut agir en tant que correspondant réglementaire, s'il est autorisé par le fabricant. Conformément aux exigences précisées à l'article 82, une copie électronique modifiable des documents à l'appui précisés aux paragraphes 81a) à k) selon la classification de l'instrument médical et à l'article 86 (Étiquetage) du Règlement doit être présentée. Santé Canada s'attend à ce que ces documents à l'appui soient soumis en format électronique modifiable[12].

2.3.1 Stades de développement du produit

Premier essai sur des sujets humains :

Il s'agit du type d'étude conçu pour évaluer un instrument en fonction d'une indication précise chez l'humain pour la toute première fois :

- pour obtenir des données cliniques initiales
- pour peaufiner la conception de l'instrument
- pour répondre à un besoin clinique non satisfait, ou
- lorsque d'autres essais non cliniques ne peuvent pas être menés

Étude de faisabilité hâtive :

Il s'agit d'une investigation clinique limitée portant sur un instrument aux premiers

son développement, habituellement avant que sa conception ne soit définitive (p. ex. un instrument novateur en vue d'une nouvelle utilisation ou d'une utilisation prévue établie ou un instrument mis en marché pour une application clinique nouvelle). Elle est conçue pour obtenir des données initiales sur la sûreté et le rendement du nouvel instrument.

Étude de faisabilité traditionnelle :

Il s'agit de l'investigation clinique conçue pour recueillir des données préliminaires sur la sûreté et l'efficacité de l'instrument dans sa forme définitive ou presque définitive afin de bien planifier une étude pivot appropriée.

Étude pivot :

Il s'agit de l'investigation clinique conçue pour recueillir les preuves définitives de la sûreté et de l'efficacité d'un instrument en vue d'une utilisation prévue bien précise, habituellement chez un nombre statistiquement justifié de sujets.

En règle générale, le promoteur amassera au cours du processus de développement d'un produit des preuves supplémentaires appuyant son utilisation pour des indications cliniques plus spécifiques.

Pour les premières études de faisabilité humaine et précoces, on peut mettre l'accent sur les tests précliniques/non cliniques et une évaluation approfondie des risques par rapport à la faisabilité traditionnelle et aux études pivots, où d'autres données cliniques favorables aux indications proposées et à la population de patients sont attendues. Cependant, cela peut également être dépendant du cas. C'est pourquoi il est difficile de définir des critères spécifiques relativement aux données obligatoires à chacune des étapes susmentionnées. Veuillez consulter notre bureau pour demander des renseignements supplémentaires sur votre cas/situation spécifique.

2.3.2 Quand présenter une demande d'AEE

2.3.2.1 Études Eligibles

Une demande d'AEE est nécessaire pour tous les instruments médicaux non homologués de classe II, III et IV (au sens de la Loi sur les aliments et drogues) qui vont être importés ou vendus au Canada aux fins d'essais expérimentaux sur des sujets humains (voir l`annexe 3), afin que Santé Canada puisse déterminer si:

- l`instrument médical non homologués peut être utilisé en clinique sans mettre gravement en danger la vie, la santé ou la sécurité des patients, des utilisateurs ou d'autres personnes;
- l'étude n'est pas contraire aux meilleurs intérêts des patients; et
- les objectifs de l`étude seront atteints.

La classification d'un instrument médical repose sur la représentation de l`instrument par le fabricant dans l'étiquetage et sur la manière dont il sera utilisé dans l'étude. De plus amples renseignements pour déterminer la classification d'un instrument se trouvent dans la Ligne directrice - Orientation sur le système de classification fondé sur le risque des instruments autres que les instruments diagnostiques in vitro (IDIV) et l'Index de mots-clés pour aider les fabricants à vérifier la classification des matériels médicaux (voir l'annexe 2).

Pour obtenir des directives supplémentaires et déterminer si une demande d`AEE est requise, les fabricants peuvent communiquer avec la Division des essais expérimentaux de Santé Canada à

l'adresse suivante: hc.it-ee.sc@canada.ca.

2.3.2.2 Études non-eligibles

Il est inutile de demander une AEE si l'instrument médical ne fait pas l'objet d'une vente, selon la définition de la Loi sur les aliments et drogues. C'est donc dire que si le développement, la fabrication et la mise à l'essai de l'instrument s'effectuent au sein d'une seule et même entité juridique, il n'y a aucune vente; les exigences du Règlement ne s'appliquent donc pas. L`expérimentation doit être limitée à une utilisation sur site (auprès de l'entreprise) et uniquement par le fabricant légal. En outre, il est tout autant inutile de demander une AEE pour mener une étude à l'aide d'un instrument homologué selon les indications d'utilisation autorisées (que ce soit à l`initiative d`un fabricant ou un clinicien).

Un instrument homologué utilisé dans le cadre d'une étude financée par le fabricant en vue de générer des données à l'appui d'une nouvelle indication d'utilisation sera assujetti à l'obligation de demander une AEE.

Cependent, les instruments médicaux homologués utilisés lors d'essais à l`initiative d`un clinicien qui ne sont pas initiés par le fabricant et qui ne visent pas à générer des données à l'appui d'une nouvelle demande d'homologation n'ont pas besoin d'être soumis à une AEE. Dans le même ordre d'idées, les instruments médicaux homologués utilisés lors d'investigations cliniques qui dépassent la portée des indications d'utilisation autorisées et qui ne sont pas financées par le fabricant ne relèvent pas du Règlement, puisqu'il s'agit là d'une utilisation non indiquée.

Si le chercheur a intenté un essai impliquant un instrument médical non homologué, une demande d`AEE serait nécessaire. Dans ces cas, le chercheur doit obtenir la coopération du fabricant, qui doit être le demandeur officiel et le signataire de la demande d'AEE. La correspondance réglementaire et la supervision clinique peuvent être déléguées par le fabricant qui est le parrain légal de l'investigation clinique.

Une demande d'AEE et une demande d'homologation de l'instrument médical ne doivent pas être faites en parallèle, puisque la demande d'AEE n'est pas destinée à recueillir des données supplémentaires sur la sûreté ou l'efficacité permettant d'appuyer une homologation; l'EE ne sert qu'à accélérer l'accès au marché.

2.3.2.3 Séquences d'impulsions en cours de production pour les appareils d'IRM

Une séquence d'impulsions est considérée comme étant une composante ou un accessoire d'un appareil d'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui répond à la définition d'un instrument médical de classe II. Il s'agit d'un ensemble d'instructions basé sur un logiciel qui contrôle la façon dont l'appareil acquiert des images à l'aide de variables telles que le temps d'écho, le temps de répétition, l'angle de bascule, le champ de vision, la résolution, la bande d'impulsions et le post-traitement. Les fabricants et les chercheurs se communiquent souvent les études cliniques portant sur des protocoles de logiciels relatifs aux séquences d'impulsions en cours de production pour les appareils d'IRM, et ce, à des fins d'essai des séquences d'impulsions en cours de production conformément aux paramètres homologués pour les appareils d'IRM.

Dans le contexte de l'examen réglementaire et par souci d'harmonisation sur la communauté internationale, Santé Canada est d'avis que les chercheurs n'ont plus besoin d'obtenir une approbation auprès du ministère avant d'entreprendre un essai portant sur une séquence

d'impulsions en cours de production lorsque les conditions ci-dessous sont satisfaites. Avant d'entreprendre un essai, les chercheurs doivent :

- obtenir l'approbation du Conseil d'éthique de la recherche (CER), y compris le consentement éclairé des patients (paragraphe 81 (h) du Règlement sur les instruments médicaux)
- veiller à ce que la séquence d'impulsions en cours de production soit accompagnée de directives claires précisant qu'elle n'est pas destinée à des fins de diagnostic, de prise de décisions quant au traitement requis, ou d'atténuation ou de prévention des maladies
- veiller à ce que la séquence d'impulsions en cours de production n'introduit pas de risques cliniques supplémentaires, y compris, mais sans s'y limiter, une augmentation de l'utilisation de l'anesthésique pour les patients pédiatriques, des retards pour les patients en soins critiques ou le scannage des patients avec des implants conditionnels RM
- veiller à ce que l'essai soit mené conformément aux indications d'utilisation authorisées pour l'appareil d'IRM, et
- veiller à ce que les paramètres de fonctionnement ci-dessous sont satisfaits pour le champ magnétique statique principal, le débit d'absorption spécifique, le taux de changement des champs gradients et le niveau de pression acoustique

Une séquence d'impulsions fonctionnant en dehors des limites régies par le scanner MR sous licence ou l'utilisation d'une séquence d'impulsions en cours de production avec un scanner sans licence nécessiterait toujours une AEE.

On invite tout chercheur qui ne sait pas si son essai satisfait aux conditions susmentionnées à communiquer avec Santé Canada pour déterminer si une AEE est requise.

Les séquences d'impulsions en cours de production qui ne nécessitent pas d'AEE ne doivent pas dépasser les paramètres listés suivants:

Champ magnétique statique principal

Population	**Champ magnétique statique principal supérieur à (en tesla)**
Adultes, enfants et nourrissons âgés de plus d'un mois	8
Nouveaux-nés, c.-à-d. les enfants d'au plus un mois	4

Débit d'absorption spécifique

Partie du corps	Dose	Durée (en min) Égale ou supérieure à :	DAS (W/kg)
Corps entier	en moyenne	15	>4
Tête	en moyenne	10	>3.2

Taux de changement des champs gradients

Chaque fois qu'il y a un taux de changement des champs gradients (dB/dt) susceptible de provoquer un inconfort important ou une stimulation douloureuse des nerfs.

Niveau de pression acoustique

Niveau de pression acoustique de crête pondéré supérieur à 140 dB, et moyenne quadratique du niveau de pression acoustique pondéré A supérieure à 99 dBA avec dispositif de protection anti-bruit en place.

2.3.3 Comment remplir une demande d'AEE

Toutes les demandes doivent être présentées par voie électronique, dans le format actuellement en vigueur pour soumettre des demandes d'AEE, comme précisé dans l'Avis - Demandes d'autorisation d'essais expérimentaux (AEE) pour les instruments médicaux, en format « électronique autre que le format eCTD » (voir l'annexe 4). Il est aussi possible de consulter la Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation en format « Électronique autre que le format eCTD » qui décrit en détail la marche à suivre pour présenter les activités réglementaires liées à l'instrument médical et les transactions subséquentes dans un format « électronique autre que le format eCTD » (voir l'annexe 2). Il convient de noter que Santé Canada n'accepte plus de copie papier des demandes. Les demandes doivent donc être acheminées par courriel à l'adresse suivante : hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca ou par la poste à l'adresse postale de Santé Canada (voir l'annexe 1) sur CD ou DVD si leur taille ne permet pas l'envoi par courriel (20 Mo). Les demandes faites par courriel doivent afficher une ligne d'objet qui indique clairement qu'il s'agit d'une demande d'AEE. Toute demande de révision d'une demande d'AEE doit être clairement indiquée comme telle et s'accompagner du numéro de demande précédemment attribué. Les demandes d'AEE ne sont pas assujetties à des frais.

Les demandes présentées par un chercheur ou une tierce partie (p. ex. organisme de financement, fabricant d'un médicament, fabricant d'un autre instrument ou établissement de santé) doivent être signées par un cadre supérieur du fabricant de l'instrument non homologué. La correspondance réglementaire et la surveillance clinique peuvent être déléguées au chercheur clinique, au fabricant, à leur responsable de la réglementation ou à une organisation contractuelle de recherche. Dans ce cas, le cadre qui dispose du pouvoir délégué assume les responsabilités de présentation de la demande de l'importateur.

Les fabricants sont invités à inscrire leurs investigations cliniques dans un registre public qui accepte les données d'essais cliniques internationaux et qui est reconnu par l'Organi

mondiale de la Santé (OMS). Les registres ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/) et Current Controlled Trials International Standard Randomised Controlled Trials Number Register (http://www.isrctn.com/) sont acceptables. Les données liées aux essais expérimentaux d'instruments médicaux menés au Canada peuvent être obtenues directement du fabricant ou en consultant l'un des registres.

2.3.3.1 Plusieurs instruments utilisés dans la même étude

Si plusieurs instruments non homologués, provenant de différents fabricants, sont inclus dans le même protocole d'étude, chaque fabricant doit soumettre une demande d`AEE (formulaire et soumission) distincte. Un fabricant ne peut inclure que les instruments qu'il fabrique sur son formulaire de demande. En option, un fabricant peut soumettre une demande complète d'AEE qui contient tous « renseignements institutionnels » et des « documents d'étude ». Ces sections peuvent être citées dans la ou les demandes d'AEE des autres fabricants. Toutefois, chaque fabricant est tenu de soumettre toutes les données spécifiques à l`instrument et/ou les essais pour les instruments qu'il fabrique. Le sommaire de la demande ou la lettre d'accompagnement doit justifier l'utilisation de l'instrument non homologué en même temps que les autres instruments dans le même protocole d'étude, ainsi qu'indiquer si une demande a été ou sera présentée pour les autres instruments. Dans la mesure du possible, les demandes devraient être présentées simultanément. Aucune autorisation ne sera accordée avant que toutes les demandes n'aient été présentées et jugées conformes aux exigences réglementaires.

2.3.3.2 Instruments utilisés dans des essais cliniques de médicaments (produits pharmaceutiques et biologiques)

Les essais cliniques internationaux portant sur un médicament ont parfois recours à des instruments auxiliaires qui ne sont pas homologués au Canada. Pour toute demande d'essai clinique (DEC) qui nécessite l'utilisation d'un instrument médical de la classe II, III ou IV non homologué, il faut présenter une demande d'AEE distincte de la DEC, et chaque demande doit avoir été autorisée avant que l'essai ne puisse commencer au Canada. Ces demandes peuvent être présentées simultanément.

Dans ce cas, le fabricant de l'instrument signe le formulaire de demande d'AEE et délègue généralement la correspondance réglementaire au promoteur du médicament. Le fabricant d'un instrument de la classe III ou IV fournit les données précliniques à Santé Canada, alors que le promoteur du médicament à l'étude s'occupe de présenter le protocole d'étude et les formulaires de consentement éclairé (FCE). Bien que le protocole d'étude et le FCE soient pertinents pour l'essai de produits pharmaceutiques/biologiques, ces documents devront être déposés pour examen avec la demande correspondante de l'AEE. Le numéro de la DEC doit être fourni au moment où la demande d'AEE est déposée (ou dès qu'il est connu), ainsi que la date de sa présentation et l'existence de toute lettre de non-objection (LNO), si l'une a été délivrée.

2.3.3.3 Produits mixtes et examens conjoints

Si l'essai expérimental porte sur un produit mixte médicament/produit biologique, les demandes d'AEE ou les DEC doivent être présentées à la Direction générale au sein de Santé Canada, selon le principal mécanisme d'action et, de ce fait, de la classification du produit. Il faut dans ce cas consulter la politique intitulée Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux (voir l'annexe 2).

Il faut avoir obtenu l'autorisation de vendre et d'importer l'ensemble des produits expérimentaux qui seront utilisés dans l'investigation clinique de l'instrument médical ou l'essai clinique du médicament ou du produit biologique avant d'entreprendre l'essai expérimental ou de mettre en œuvre le protocole modifié. C'est donc dire qu'il faut présenter une demande d'AEE et une DEC distinctes (médicament ou produit biologique) pour tout produit expérimental qui n'est pas réglementé en tant que produit mixte.

Santé Canada verra à transmettre toutes les décisions réglementaires au promoteur ou au fabricant.

2.3.4 Structure de la demande d'AEE

Pour accélérer l'évaluation en temps opportun des demandes d'AEE, il est recommandé au fabricant ou à l'importateur de fournir une lettre d'accompagnement détaillée, un sommaire, une table des matières et les sections requises selon la classe de l'instrument médical pour soutenir l'intention de la demande. La demande doit être structurée, tel que précisé à l'annexe 4.

Lorsque plusieurs investigations sont menées à partir du même instrument médical, il faut présenter une demande d`AEE distincte pour chaque protocole d'étude. Lorsque vous soumettez une AEE pour un nouveau protocole en utilisant un instrument médical précédemment autorisé et qu'aucune modification n'a été apportée à l'instrument depuis sa dernière autorisation, vous devez faire un renvoi dans la nouvelle demande d'AEE aux renseignements de l`instrument dans la demande d'AEE antérieure.Dans de tels cas, les renvois devraient apparaître dans la nouvelle trousse de demande d'AEE sous le dossier dans lequel les renseignements se trouvent ainsi que le numéro de la demande d'AEE, la date à laquelle les renseignements ont été soumis, et le numéro de section ou de dossier de la demande antérieure faisant l'objet du renvoi. Dans tous les cas, lorsque les renseignements sur l`instrument concernant l`AEE précédente restent inchangés, un renvoi doit être fait et les renseignements ne doivent pas être soumis à nouveau.

Lorsque vous faite un renvoi à des renseignements sur un instrument par le bias d'une AEE précédente pour un essai qui a été terminé et fermé, les résultats de l'essai précédemment autorisé doivent être fournis, s'ils sont disponibles au moment du dépôt de la demande d'AEE.

Les renseignements contenus dans la demande peuvent être en français ou en anglais. Les documents écrits dans une langue étrangère devront être accompagnés d'une traduction en français ou en anglais.

Le fabricant ou l'importateur voit à informer Santé Canada de tout changement apporté aux coordonnées de la personne-ressource responsable de la réglementation. Tout changement de ce type doit être transmis par la personne-ressource actuelle ou un cadre supérieur de l'entreprise à l'adresse suivante : hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca.

2.3.5 Exigences d'une demande d'AEE

Les renseignements à transmettre dans une demande d`AEE sont déterminés par la classe de risque de l'instrument et sont décrits dans le tableau 1. Le fabricant ou l'importateur doit conserver des registres de tous les renseignements et documents exigés aux termes de l'article 81 du Règlement. Pour certains instruments de la classe II, Santé Canada peut, conformément à l'article 84, demander des renseignements complémentaires exigés normalement pour les instruments des classes III et IV. Il convient de noter que les données à soumettre pour prouver la sûr

ou le rendement de l'instrument qui servira à mener l'essai expérimental diffèrent de celles exigées dans le cadre d'une demande d'homologation.

Les demandeurs doivent satisfaire à toutes les exigences réglementaires, démontrer qu'il y a plus d'avantages que de risques d'utiliser l'instrument et aborder tous les risques possibles dans le FCE à faire signer aux patients.

Les fabricants devraient respecter les principes de la Déclaration d'Helsinki et de l'Énoncé de politique des trois Conseils (2e édition) : Éthique de la recherche avec des êtres humains (2014), de même que se conforment aux bonnes pratiques cliniques (BPC) décrites dans la norme ISO 14155 - Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains. Cette norme correspond en général aux définitions et aux exigences du Règlement. En cas de divergences, le Règlement a préséance.

Il est fortement conseillé d'adopter de bonnes pratiques de laboratoire (BPL) et de mener toute étude expérimentale sur les animaux avec rigueur scientifique similaire à celle des essais chez l'humain.

Les demandes concernant des instruments qui ont déjà été autorisés pour expérimentation dans le cadre d'un autre protocole d'étude peuvent faire des renvois en ce qui concerne les renseignements liés à l'instrument. Les résultats de l'étude autorisée antérieurement doivent être fournis, s'ils sont disponibles au moment où la demande est présentée.

Le tableau 1 énumère les exigences à respecter dans la demande d`AEE en fonction des diverses classes d'instrument.

Tableau 1 : Les exigences à respecter dans la demande d`AEE en fonction des diverses classes d'instrument

Exigences d'une demande d'autorisation relative à un essai expérimental (AEE)	
Classe I	Il n'est pas nécessaire de faire une demande d'AEE pour un instrument médical de la classe I. Le paragraphe 80(3) du Règlement sur les instruments médicaux permet à un fabricant ou à un importateur d'un instrument médical de la classe I de vendre un tel instrument à un chercheur compétent afin d'effectuer un essai expérimental. Le fabrican ou importateur est toujours tenu d'avoir en sa possession tous les documents et tous les renseignements décrits en détail à l'article 81 du Règlement. Les exigences institutionnelles et l'approbation du Conseil d'éthique de la recherche (CER) s'appliquent.
Classe II	Les renseignements exigés aux termes des paragraphes 81a), b), h), i) et j) doivent être soumis. Le fabricant ou l'importateur doit détenir des registres contenant tous les renseignements exigés à l'article 81 du Règlement. Il n'est pas nécessaire de soumettre la preuve de l'approbation du CER à Santé Canada, mais elle doit être obtenue avant d'entreprendre l'étude, conformément aux politiques institutionnelles.
Classes III et IV	Les renseignements exigés aux termes des paragraphes 81a) à k) doivent être soumis. Cependant, une « lettre d'autorisation » pour les essais

	expérimentaux peut être émise avant la réception de l'approbation du CER et finalisation des renseignements sur les chercheurs compétents et les sites d'investigation, à condition que le nom et les renseignements d'accompagnement (nom, adresse, cv et attestation signée) d'au moins un chercheur compétent à un site d'investigation soient identifiés au moment du dépôt.
Contenu du dossier de la demande	
Classes II, III et IV	**Lettre d'accompagnement et sommaire** Inclure une courte lettre d'accompagnement expliquant la raison de la demande et dans laquelle figure le nom du demandeur, tout renvoi à des demandes d'AEE et/ou des homologations d'instruments précédentes, et indiquant s'il s'agit d'une demande d'AEE nouvelle ou actualisée (renvoi au numéro d'AEE requis). En outre, un sommaire d'une ou deux pages de la demande doit être présenté (voir l'annexe 4).
	Table des matières Inclure une table des matières énumérant les éléments contenus dans la demande et leur emplacement.
	Formulaire de demande Inclure une copie dûment remplie du formulaire de demande d'AEE (Demande d'autorisation pour la vente d'un instrument médical pour essai expérimental, voir l'annexe 2).
	Correspondance préalable à la demande Inclure une copie de toute décision découlant de la correspondance préalable à la demande avec Santé Canada, notamment le compte rendu des rencontres préalables à la demande d'AEE, les demandes de renseignements sur la présentation d'une demande, les décisions relatives à la classification, ainsi que la correspondance avec d'autres bureaux de Santé Canada.
Introduction	
Classes II, III et IV **Paragraphe 81a)**	**Identification du fabricant ou de l'importateur** Il faut donner le nom et l'adresse en entier du fabricant et de l'importateur (le cas échéant) de l'instrument, y compris le nom des personnes-ressources, courriel et les numéros de télécopieur et de téléphone. Le nom du fabricant légal doit correspondre aux renseignements figurant sur l'étiquette de l'instrument.

Classes II, III et IV **Paragraphe 81b)**	**Identification de l'instrument** Fournir le nom et l'identificateur de l'instrument, tels qu'ils apparaissent sur l'étiquette. Il s'agit, également, de présenter tout élément, toute pièce ou tout accessoire qui ferait partie de l'instrument. Préciser la classification de l'instrument fondée sur le risque, telle que précisée à l'annexe 1 du Règlement sur les instruments médicaux et représentée sur l'étiquette du fabricant. Pour obtenir de l'aide dans la détermination de la classe du risque, il faut consulter la Ligne directrice - Orientation sur le système de classification fondé sur le risque des instruments autres que les instruments diagnostiques in vitro (IDIV) et l'Index de mots-clés pour aider les fabricants à vérifier la classification des matériels médicaux. Si, après avoir consulté ces documents, une aide est toujours nécessaire, écrire à l'adresse suivante: hc.mdb.enquiries-enquetes.bmm.sc@canada.ca. Pour confirmer la classification des risques de l'instrument, des copies de l'étiquetage de l'instrument avec des descriptions claires de l'instrument et une déclaration d'utilisation/indications d'utilisation peuvent être soumises à la Division des licences de l'instrument à l'adresse suivante : hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca. La classification du risque d'un instrument faisant l'objet d'un essai expérimental peut différer de l'instrument en vente si, par exemple, une nouvelle indication est examinée. La classe de risque attribuée à un instrument expérimental peut également différer de la classification qu'attribuera Santé Canada lors d'une demande d'homologation à venir si, au moment de l'homologation, l'instrument est considéré comme présentant un risque plus élevé. Cette section devrait également préciser le nombre d'unités de chaque instrument vendu séparément qui est demandé pour mener cette étude au Canada (nombre total et répartition du nombre par emplacement).
Classes III et IV **Paragraphe 81c)**	**Description de l'instrument** Cette section nécessite la description détaillée de l'instrument, de ses composantes matérielles et logicielles, ainsi que des matériaux ayant servi à sa construction et à son emballage (c.-à-d. caractéristiques physiques et chimiques, principales spécifications et caractéristiques de rendement, pièces et composantes, accessoires, les matériaux en contact avec le patient et matériaux de l'emballage). Pour ce faire, il faudrait disposer d'une bonne photographie en couleurs de l'instrument, de ses éléments, de ses pièces et de ses accessoires, ainsi que des diagrammes techniques, le cas échéant. Des diagrammes techniques des instruments implantés à long terme aident à en déterminer les dimensions et les proportions relatives. Ces documents

	doivent être fournis avec la demande originale d'essai expérimental. Des diagrammes techniques des autres types d'instruments médicaux, tels que des instruments électromédicaux, pourraient être sollicités, au besoin, en tant que renseignements additionnels, pour établir la sûreté et l'efficacité éventuelle de ces instruments. Si l'instrument a déjà été homologué ou autorisé en vue d'un essai expérimental, il faut fournir le numéro de l'autorisation et indiquer clairement si des modifications ont été apportées à l'instrument. Si c'est le cas, fournir un tableau comparatif des similitudes et des différences en ce qui concerne l'utilisation prévue, la conception, les principales spécifications et les caractéristiques de rendement, les composantes matérielles et logicielles, les accessoires, les matériaux en contact avec le patient, etc. Il est recommandé de faire cette comparaison sous la forme d'un tableau.
Classes III et IV **Paragraphe 81d)**	**Philosophie de la conception** Inclure une description des caractéristiques de l'instrument qui lui permettent de répondre aux conditions et aux fins médicales pour lesquelles il est vendu par le fabricant. Pour répondre à cette exigence, il faudra fournir une brève description de la philosophie qui a présidé à la conception de l'instrument, ainsi que des spécifications de rendement, en plus de lier le tout aux objectifs de l'essai expérimental proposé. On en profitera pour y introduire des références et des comparaisons avec les précédentes versions ou productions de l'instrument. Pour ce genre de comparaison, il vaut mieux faire la présentation sous forme de tableaux. Cette section devrait comprendre un aperçu des buts et des principes de fonctionnement de l'instrument, en plus d'un résumé de la méthode d'utilisation et de fonctionnement de l'instrument.
Classes II, III et IV **Paragraphe 81d)**	**Indications d'utilisation, utilisation prévue et contre-indications** Inclure les indications d'utilisations proposées et/ou l'utilisation prévue, ainsi que toute contre-indication, pour l'instrument proposé par le fabricant.
Classes III et IV **Paragraphe 81e)**	**Historique de la commercialisation** Cette section doit fournir des détails sur la situation réglementaire de l'instrument sur les autres grands marchés mondiaux, le volume actuel des ventes par pays et les rapports de rappel dans les autres territoires de compétence, ainsi qu'un résumé des problèmes signalés relativement à l'instrument. Inclure un résumé des demandes d'accès spécial faites à Santé Canada et les résultats de celles-ci.

Mesures d'évaluation et de réduction des risques	
Classes III et IV **Paragraphe 81f)**	**Évaluation des risques** L'évaluation des risques englobe l'analyse et l'évaluation des risques liés à l'utilisation de l'instrument, ainsi que les mesures prises afin de réduire ces risques à un niveau acceptable en vue de mener l'essai expérimental. La consultation de la norme ISO 14971-1 (Instruments médicaux - gestion des risques partie 1 : Application de l'analyse des risques) est recommandée. Inclure une liste de tous les risques possibles et les évaluer par rapport aux avantages prévus de l'instrument. De plus, préciser la façon dont les risques ont été réduits à un niveau acceptable. L'évaluation des risques doit être signée, et l'identité de la personne responsable doit être divulguée.
Classes II et IV **Paragraphe 81f)(i)**	**Précédentes études** Il est nécessaire de fournir les résultats de l'ensemble des recherches, bancs d'essai et études précliniques et cliniques menés précédemment au sujet de l'instrument. Ces résultats sont utiles pour évaluer la sûreté et l'efficacité préliminaire possible de l'instrument en vue de l'essai expérimental. Voici des exemples de précédentes études : bancs d'essai physiques et mécaniques, sécurité biologique, sécurité électrique, validation et vérification de logiciels, biocompatibilité, durée utile, validation de stérilisation et analyse des résidus, validation de l'emballage, études expérimentales sur les animaux et études cliniques. Fournir la documentation à l'appui et une bibliographie, le cas échéant. Fournir une preuve de conformité à des normes reconnues, tel que décrit dans la Ligne directrice : La Reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux (voir l'annexe 2). La présence d'une « déclaration de conformité (DC) » à une norme reconnue dans une demande éliminera, la plupart du temps, la nécessité de fournir des données de précommercialisation détaillées pour répondre aux exigences réglementaires. Il convient de noter qu'en cas de déclaration de conformité à une norme qui ne précise que les méthodes d'essai (comme ISO 10993 pour l'évaluation de la biocompatibilité), ou les procédures (comme ISO 14971 pour le recours à un système de gestion des risques des instruments médicaux), il faut aussi fournir des renseignements quantitatifs sur les résultats d'essai. En règle générale, une DC suffit initialement pour appuyer la sûreté d'un instrument de classe II. Cependant, Santé Canada se réserve le droit d'exiger des renseignements supplémentaires selon le cas.

Classes III et IV **Paragraphe 81f)(ii)**	**Traitements de remplacement** Donner une description des méthodes actuellement utilisées pour diagnostiquer ou traiter les conditions médicales qui sont l'objet de l'essai expérimental proposé.
Classes III et IV **Paragraphe 81f)(iii)**	**Précautions** Il faut présenter tous les renseignements connus relativement aux précautions, aux avertissements, aux contre-indications et aux effets défavorables éventuels qui découlent de l'utilisation de l'instrument.
Classes II, III et IV **Paragraphes 81g) et h)**	**Renseignements institutionnels** Pour les instruments de la classe II, fournir le nom complet de tous les chercheurs, ainsi que le nom et l'adresse postale complète de la principale personne-ressource de chaque institution où l'on se propose de mener un essai expérimental. Les chercheurs qui ne participent pas activement à la mise en place ou à l'utilisation de l'instrument ne doivent pas être mentionnés. Les institutions et le nom des chercheurs qui participent activement à la mise en place ou à l'utilisation de l'instrument seront énumérées sur l'autorisation précisée au paragraphe 83(2). En outre, pour les instruments des classes III et IV, le curriculum vitae de chaque chercheur figurant sur la lettre d'autorisation doit être fourni. Une « lettre d'autorisation » pour les essais expérimentaux peut être émise si les renseignements sur les chercheurs compétents et les sites d'investigation ne sont pas connus au moment où la demande d'AEE est présentée. Au minimum, des renseignements sur au moins un des chercheurs compétents et des sites d'investigation sont nécessaires au moment du dépôt. Des chercheurs et des sites supplémentaires peuvent être ajoutés à l'autorisation en déposant le formulaire, intitulé « Demande de modification d'autorisation pour la vente d'un instrument médical pour essai expérimental ». Ce dernier doit être soumis par courriel à l'adresse suivante: hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca.
Classes III et IV **Paragraphe 81h)**	**Approbation du Conseil d'éthique de la recherche** Pour les instruments médicaux de classe II, bien que l'approbation du CER doit être obtenue avant le début de l'étude, les applicants ne sont pas obligés de présenter une preuve écrite de l'approbation du CER à Santé Canada (voir l'annexe 5). Pour les instruments médicaux de classe III et IV, les applicants doivent fournir une preuve de l'approbation écrite du CER ainsi que des documents d'étude mentionnés dans l'approbation du CER à Santé Canada avant le début de l'étude. Cette lettre d'approbation doit faire

	référence aux documents d'étude les plus récents (par exemple, les protocoles et les formulaires de consentement éclairé). Idéalement, l`approbation du CER devrait être soumise avec la demande d`AEE. Cependent, Santé Canada peut émettre une « lettre d'autorisation » pour les essais expérimentaux des instruments si la demande répond aux exigences énoncées dans la partie 3 du Règlement, et l'approbation du CER n'est pas disponible au moment où l'examen de la demande d'AEE est complété. Avant le début de l'étude, une preuve écrite de l`approbation du CER faisant référence aux documents d'étude les plus récents doit être soumise à l'àdresse suivante : hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca.  Si l'approbation du CER fait référence à des documents d`études plus récents, vous devez soumettre ce qui suit avant le début de l'étude: 1. Un formulaire complété, intitulé « Demande de révision d'une autorisation d'essai expérimental », et 2. Des copies mises à jour et soulignées en rouge du protocole et des versions du FCE en référence dans l'approbation du CER. Veuillez noter que les versions soulignées en rouge doivent montrer toutes les modifications apportées à partir de la version approuvée par Santé Canada. Si le protocole ou les versions du FCE en référence dans le CER ne diffèrent pas de ceux indiqués dans la lettre d'autorisation, seule l'approbation du CER doit être soumise à Santé Canada, et un formulaire de demande n'est pas requis. L'information sur l'approbation du CER sera vérifiée et un accusé de réception sera envoyé. Pour une description de la constitution, des rôles et des responsabilités d'un CER, il faut consulter l'Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC 2) et la norme ISO 14155. Veuillez noter que les refus de CER antérieurs (canadiens et étrangers) doivent être signalés et discutés dans votre demande initiale.
Classes II, III et IV **Paragraphe 81i)**	**Protocole** Fournir un protocole conforme aux recommandations en matière de BPC de la norme ISO 14155. Le protocole doit préciser le numéro de version et la date de la dernière modification, aux fins de contrôle du document. Le protocole de l'essai expérimental proposé devrait comprendre les renseignements qui suivent, et ce, dans des sous-sections que l'on peut retrouver aisément. Renseignements de base décrivant la maladie ou la condition à traiter, la

prévalence, les critères diagnostiques, le traitement en cours; l'hypothèse, les objectifs, la conception et les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude; le nombre d'instruments et de sujets requis, ainsi que des renseignements détaillés sur la durée de l'investigation et la période de suivi des patients.

Les méthodes d'évaluation de l'instrument expérimental doivent faire l'objet d'une description complète, y compris les critères de succès ou d'échec en ce qui concerne le rendement de l'instrument. Il faut fournir un exemplaire de toutes les formules de rapport de cas qu'il faut utiliser au cours de l'investigation. Il faut expliquer les méthodes d'analyse des données proposées, en précisant l'identité de la personne ou du groupe qui exécute l'analyse. On doit également préciser les méthodes de contrôle de la qualité des données qui ont été choisies. Il faut décrire en détail le groupe de contrôle et justifier ce qui a amené à le choisir.

Fournir une description détaillée de la sélection des sujets, c'est-à-dire :

- le nombre de sujets canadiens (par établissement), y compris la justification du nombre proposé
- les critères d'inclusion et d'exclusion, y compris l'âge, le sexe et le diagnostic des conditions primaires et secondaires (le cas échéant) se rapportant aux participants
- la ou les méthodes diagnostiques choisies pour confirmer la maladie ou la condition

Les sujets sélectionnés doivent être représentatifs de la population à traiter à l'aide de l'instrument, en assurant l'inclusion appropriée d'enfants, de femmes et de membres de groupes ethniques.

Il faut aussi préciser l'échéancier planifié pour mener l'étude, notamment la durée de l'étape de recrutement, la durée de l'étape de traitement et la durée de l'étape de suivi. Indiquer également la durée approximative de l'investigation, du début du recrutement à la fin de la période de suivi. Cette information peut être incluse dans le protocole ou faire l'objet d'un document distinct.

Brochure du chercheur (BC)

Une copie de la BC en vigueur doit être fournie dans le cas d'instruments à haut risque des classes III et IV. Il doit s'accompagner, le cas échéant, des toutes dernières données cliniques et non cliniques en matière de sûreté. La BC contenant tous les renseignements liés au produit à ce jour doit être rédigée conformément à la norme ISO 14155.

Formulaire de consentement éclairé (FCE)

Inclure une copie des FCE à utiliser lors de l'essai clinique, qui doivent contenir des renseignements sur les risques et les avantages prévus pour les patients à la suite de leur participation à l'essai clinique.

	signer dans le cadre de l'essai clinique doivent être rédigés conformément aux lois régissant le consentement en vigueur. La norme ISO 14155 et l'Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC 2) précisent les exigences du FCE. Le document doit également préciser le numéro de version et la date de la dernière modification, aux fins de contrôle du document, et l'approbation la plus récente et la plus pertinente du CER doit y faire référence.
Classes II, III et IV **Paragraphe 81j)**	**Étiquette d'instrument** Les exigences d'étiquetage sont précisées à l'article 86 du Règlement. En plus du nom de l'instrument et du nom du fabricant, l'étiquette doit contenir les énoncés suivants, en anglais : « Investigational Device » et « To be Used by Qualified Investigators Only », ainsi qu'en français : « Instrument de recherche » et « Réservé uniquement à l'usage de chercheurs compétents ». Il est possible d'utiliser d'autres énoncés, pourvu qu'ils aient la même signification. Ces énoncés doivent figurer dans le manuel d'utilisation (ou les instructions d'utilisation) et sur l'étiquette de l'emballage. Pour les instruments réutilisables, comme les biens d'équipement, une étiquette doit être apposée directement sur l'instrument et/ou s'afficher à l'écran de démarrage de l'interface utilisateur graphique. L'étiquette de l'instrument doit être en français ou en anglais. Cette exigence s'applique aux étiquettes de l'emballage, aux étiquettes du carton d'emballage, aux instructions d'utilisation (IU), au manuel d'utilisation, au manuel de formation et à toutes les brocures publicitaires en lien avec l'instrument. Si, les instructions d'utilisation sont fournies dans une seule des deux langues officielles au moment de la vente, le fabricant doit, sur demande de l'acheteur, communiquer les instructions d'utilisation dans l'autre langue officielle dès qu'elles sont disponibles. Pour les essais cliniques randomisés, l'étiquette requise (nom de l'instrument, nom du fabricant, énoncé Instrument de recherche) doit être apposée sur le contenant extérieur, et chacun des instruments (étude et contrôle) doit porter le code qui lui a été attribué, le nom du fabricant et l'énoncé Instrument de recherche en français et en anglais. Le but de cette étiquette est de veiller à ce que l'instrument ne soit pas utilisé en dehors du cadre du protocole d'étude.
Classes III et IV **Paragraphe 81k)**	**Engagement du ou des chercheurs** Un engagement écrit et signé de la part de chaque chercheur figurant sur la lettre d'autorisation est nécessaire. Cette lettre d'engagement précise les responsabilités du chercheur, soit : • effectuer l'essai conformément au protocole • informer pleinement chacun des patients prenant part à l'essai • ne pas permettre que l'instrument soit utilisé en dehors du protocole

	convenu • superviser l'utilisation de l'instrument • signaler au ministre tout incident visé à l'article 59 dans les 72 heures suivantes Un modèle de formulaire d'engagement est disponible sur le site Web du gouvernement du Canada (voir l'annexe 2). Une version de rechange à celle-ci est acceptable, pourvu que les cinq (5) conditions décrites au paragraphe 81k) soient respectées comme il se doit, de manière adéquate. Nous rappelons aux fabricants et aux importateurs qu'au moins un chercheur compétent doit être accompagné de son engagement de chercheur au moment du dépôt de l'AEE. Le nouveau formulaire, intitulé «Demande de révision d'une autorisation d'essai expérimental», devrait être fourni à Santé Canada pour que des révisions soient effectuées aux chercheurs de l'essai, les sites ou leurs ententes dès que l'information sera disponible après l'autorisation initiale. Ces révisions peuvent être soumises via ce formulaire à l'adresse suivante: hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca.
Considérations supplémentaires	
Classes II, III et IV	**Minimisation des Biais** Il faut réduire au minimum les biais en respectant les normes acceptées en matière de conception de protocole précisées dans l'Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC 2) et la norme ISO 14155.
	Inclusion des femmes, des enfants et des populations vulnérables Il faut faire des efforts pour se conformer le plus possible au document du thème E11 de l'International Council for Harmonisation (l'ICH) intitulé Recherche clinique sur les produits médicinaux dans la population pédiatrique et au document de Santé Canada intitulé Document d'orientation : Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe (voir l'annexe 2).
	Conception de l'essai clinique et considérations statistiques La conception de l'essai clinique dépend du stade de développement de l'instrument et de l'investigation clinique. L'insu et la randomisation sont particulièrement importants pour réduire les biais dans le cadre des études pivot. L'utilisation d'un comparateur est recommandée dans la mesure du possible. Ainsi, on peut concevoir l'essai pour que les sujets servent aussi de témoins, que ce soit de manière simultanée (p. ex. traitement à pile ou

	face) ou séquentielle. La base statistique de l'étude sera prise en considération pour s'assurer que « les objectifs de l'essai expérimental seront atteints », aux termes du paragraphe (83(1)c). Des directives générales sur ce sujet se trouvent dans les lignes directrices de l'ICH E8 : Considérations générales relatives aux études cliniques, E9 : Principes statistiques pour les essais cliniques et E10 : Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques, ainsi que dans l'Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC 2) (voir l'annexe 2).

2.3.6 Autorisation d'essai expérimental

Santé Canada accordera une autorisation aux termes de l'article 83 du Règlement après avoir examiné les renseignements fournis et déterminé que la demande satisfait aux exigences du Règlement.

La lettre qui sera envoyée au fabricant constituera l'autorisation légale d'importer et de vendre le nombre d'instruments requis aux chercheurs ou aux institutions énumérés dans l'autorisation pour qu'ils utilisent l'instrument dans le cadre du protocole d'étude mentionné.

La lettre d'autorisation précisera le nom de l'instrument, le titre du protocole d'étude, la date et le numéro de version, la date du FCE, les objectifs de l'étude, le nombre d'instruments qu'il est permis d'importer ou de vendre et le nombre de sujets à recruter pour mener l'étude au Canada, ainsi que le nom des chercheurs et des institutions où l'essai expérimental peut être mené. Ces renseignements et les approbations du CER doivent être fournis avant le début de l'étude. Voir la section 2.3.5 pour en savoir plus.

2.4 Responsabilités des fabricants et des importateurs

2.4.1 Publicité

L'article 87 du Règlement interdit la publicité d'un instrument médical faisant l'objet d'un essai expérimental, sauf si une autorisation a été accordée et si la publicité précise clairement le fait que l'instrument fait l'objet d'un essai expérimental et le but de celui-ci.

2.4.2 Système de gestion de la qualité

On s'attend à ce que les fabricants disposent d'un système de gestion de la qualité adéquat. La preuve d'une certification à la norme ISO 13485 n'est aucunement exigée dans le cadre d'une demande d'AEE, mais peut servir à titre de ligne directrice.

2.4.3 Tenue de registres

Aux termes de l'article 80 du Règlement, le fabricant ou le promoteur d'un instrument médical soumis à un essai expérimental au Canada doit tenir à jour des registres décrits à l'article 81 du Règlement. Le Règlement ne précise toutefois pas la durée de conservation de ces registres par les institutions cliniques. Cette période devrait correspondre aux politiques institutionnelles et aux règles des organismes de réglementation provinciaux concernant la pratique de la médecine[13].

2.4.4 Registres de distribution

Aux termes de l'article 88 du Règlement, le fabricant, l'importateur et le distributeur d'un instrument médical soumis à un essai expérimental au Canada doivent conserver des registres de distribution décrits aux articles 52 à 56 du Règlement.

2.4.5 Rapports d'incident obligatoires

Le chercheur compétent est tenu de signaler tout événement indésirable grave à Santé Canada et au fabricant ou à l'importateur dans les 72 heures suivant sa constatation. Il s'agit notamment des cas où l'incident :

a. est lié à une défaillance de l'instrument, à une dégradation de son efficacité ou à un étiquetage ou mode d'emploi défectueux
b. a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, ou serait susceptible de le faire s'il se reproduisait

Pour tout incident qui se produit au Canada, les fabricants et les importateurs sont tenus de présenter un rapport préliminaire et un rapport final sur l'incident. Le rapport préliminaire doit être présenté :

i. dans les 10 jours suivant le moment où le fabricant ou l'importateur a eu connaissance de l'incident, dans le cas d'un incident qui a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, ou

ii. dans les 30 jours suivant le moment où le fabricant ou l'importateur a eu connaissance de l'incident, dans le cas d'un incident qui n'a pas entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait

Les renseignements que doit contenir un tel rapport sont décrits en détail aux articles 59 à 62 du Règlement. Ces articles portent également sur la déclaration des incidents qui se produisent à l'extérieur du Canada. Les fabricts peuvent se référer à la Ligne directrice sur la déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux (voir l'annexe 2) pour connaître la marche à suivre pour présenter ces rapports. Santé Canada n'a actuellement pas de formulaire obligatoire pour les professionnels de la santé. Entre-temps, les professionnels de la santé peuvent soumettre leurs incidents d'AEE sur le site Web de Santé Canada. On peut se procurer un exemplaire du Formulaire de rapport d'incident relatif aux instruments médicaux à l'adresse suivante : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi.html.

2.4.6 Autres obligations

Les fabricants et les importateurs doivent s'être dotés de procédures documentées afin de traiter les plaintes et les rappels concernant le produit, comme l'exigent les articles 57 et 58, ainsi que 63 à 65 du Règlement. En outre, des registres appropriés de ces activités doivent être tenus à jour.

Pour de plus amples renseignements, il faut consulter le document d'orientation sur la gestion des plaintes et les rappels (Politique sur les retraits/rappels, voir l'annexe 2).

Les responsabilités du fabricant en ce qui concerne l'enregistrement des implants, telles que décrites aux articles 66 à 68 du Règlement, s'appliquent également (le cas échéant) aux

instruments autorisés à servir dans un essai expérimental. Une fiche d'enregistrement des implants est nécessaire pour les instruments énumérés à l'annexe 2 du Règlement.

2.5 Demande de révision d'une AEE

Les fabricants ou les importateurs peuvent présenter une demande d'autorisation révisée si des modifications sont apportées à l'instrument, au plan d'investigation ou aux renseignements institutionnels, tels que ceux indiqués ci-dessous.

a. Modification apportée à l'instrument :
   - une modification apportée à la conception de l'instrument (lorsque l'instrument conserve généralement sa fonctionnalité première et son utilisation prévue), au processus de stérilisation, au logiciel, au matériel et ou à l'étiquette
   - une modification apportée au nom ou à l'identifiant de l'instrument
   - une modification apportée au nombre d'instruments demandés
   - une modification apportée au nom du fabricant

b. Modification apportée aux documents d'étude (protocole et FCE)
   - une modification apportée au protocole d'étude qui ne biaisera pas les données déjà recueillies (voir les exemples énumérés ci-dessous)
   - correctifs apportés au FCE (clarification des termes et du texte)
   - sujets d'étude supplémentaires
   - modification à la durée de l'étude

c. Modification apportée aux renseignements institutionnels
   - ajout ou retrait d'une institution où l'essai sera mené
   - modification apportée à la liste des chercheurs compétents
   - renseignements d'approbation du CER mis à jour

Le tableau suivant contient des exemples de modifications au protocole qui nécessiteraient la révision de l'AEE. En cas de doute sur la nécessité de présenter une demande, les promoteurs doivent communiquer avec la Division des essais expérimentaux à l'adresse suivante : hc.it-ee.sc@canada.ca.

1. Révisions apportées au protocole pour permettre le recrutement d'autres sujets d'étude et un suivi des patients à plus long terme.
2. Toute modification apportée au protocole qui nécessite l'approbation du CER nécessitera également l'autorisation de Santé Canada.
3. Modifications apportées aux critères d'inclusion et d'exclusion. Il peut s'agir de modifications apportées aux critères d'admissibilité, aux épreuves ou aux procédures permettant de sélectionner la population de l'étude, ainsi qu'aux épreuves, procédures ou critères permettant de rejeter des sujets d'un essai clinique en cours d'étude ou à la fin de l'étude.
4. Modifications apportées aux critères de sélection des patients, ainsi qu'aux épreuves ou procédures nécessaires pour assurer l'évaluation continue des sujets de l'essai clinique, notamment l'évaluation de la sécurité de l'instrument ou l'évaluation de sa sûreté et de son efficacité. Il s'agit notamment des modifications apportées au protocole à la suite de graves effets indésirables imprévus.

5. Inclusion de sous-études.
6. Modifications apportées à l'estimation de la taille de l'échantillon ou ajout d'analyses intérimaires qui auront une incidence sur l'analyse et l'interprétation des résultats de l'étude.
7. Modifications apportées à la période de suivi post-traitement qui peuvent avoir une incidence sur l'évaluation de la sûreté de l'instrument.
8. Utilisation d'instruments médicaux auxiliaires pour le traitement ou la surveillance des sujets de l'étude qui peuvent avoir une incidence sur l'analyse de l'efficacité de l'instrument ou accroître le risque de l'essai clinique pour les sujets.
9. Modifications apportées aux exigences ou à la procédure liée à la déclaration de graves effets indésirables imprévus.

Voici les critères à respecter pour qu'une autorisation révisée soit donnée :

- les modifications n'auront aucune incidence importante sur l'analyse des risques originale présentée avec la demande
- les droits et la sécurité ou le bien-être des sujets d'étude sont assurés
- l'intégrité des données d'étude recueillies jusqu'à présent est assurée
- le bien-fondé scientifique du plan est intact
- aucune modification n'est apportée à l'hypothèse ou aux objectifs globaux de l'étude

Une nouvelle demande est requise pour des modifications importantes à l'étude et/ou à l'instrument (p. ex. un nouveau protocole qui pourrait biaiser les données, une modification à la conception de l'instrument qui influe sur sa fonctionnalité ou des indications d'utilisation nouvelle ou modifiée) présentant de nouveaux risques. Le dépôt d'une nouvelle demande d'AEE à cette fin nécessite l'annulation de l'autorisation en vigueur.

2.5.1 Comment présenter une demande de révision de l'AEE

Toutes les exigences relatives à la présentation d'une demande d'AEE, telles que décrites à la section 2.3.5 de la présente ligne directrice, s'appliquent également à la présentation d'une demande de révision de l'AEE à l'exception de la lettre d'approbation du CER (voir page 26). Toutes les sections concernées par la révision, soit celles qui ont été touchées par les modifications apportées ou celles qui sont nécessaires pour valider l'instrument modifié ou assurer sa sécurité continue lors de l'essai, doivent être présentées de nouveau. Il faut également inclure une lettre d'accompagnement pour préciser clairement les aspects qui sont modifiés et ceux qui demeurent inchangés, ainsi que les données à l'appui qui sont fournies.

Si le protocole, le FCE ou l'étiquetage a été révisé, il faut soumettre une copie propre et annotée en rouge des documents modifiés, ainsi qu'un tableau énumérant les modifications apportées et les raisons qui justifient chacune d'elles.

Si l'instrument fait l'objet de modifications ou que de nouveaux instruments sont ajoutés, il faut soumettre les études de vérification et de validation applicables (p. ex. conception, circuit électrique, rendement, processus de stérilisation, biocompatibilité, etc.).

Lors du dépôt d'une demande de révision de l'AEE, un formulaire de demande d'AEE n'est exigé que si des modifications ont été apportées aux détails liés à l'instrument (c.-à-d. nom de l'instrument, numéro de catalogue, ajout ou suppression d'un instrument) depuis l'émission de la lettre d'autorisation. Une nouvelle copie du formulaire de demande accompagnée d'un

révisée de la section 11 indiquant les modifications apportées est requise, et doit être signée par le fabricant.

Les demandes de révision d'une AEE déjà accordée doivent être présentées en format électronique et suivre la structure précisée à l'annexe 4. Toute la correspondance doit mentionner le numéro de l'AEE accordée, y compris dans l'objet du courriel et de la lettre d'accompagnement. Les demandes dûment remplies doivent être transmises par voie électronique, conformément à la politique en vigueur concernant la présentation des demandes d'AEE, à l'adresse suivante : hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca ou par la poste à l'adresse postale de Santé Canada (voir l'annexe 1).

2.5.2 Autres renseignements à ajouter au dossier

Les modifications apportées à l'instrument ou à l'essai qui ne sont pas considérées comme étant des modifications en vertu de la section 2.5, ou qui sont considérées comme étant suffisamment importantes pour nécessiter une révision, doivent également être signalées à Santé Canada. Un accusé de réception des modifications sera envoyé par écrit, et une autorisation révisée pourra ou non être nécessaire, selon la nature des modifications proposées.

Ces modifications doivent être soumises à Santé Canada sous forme d'avis en format « électronique autre que le format eCTD » seulement, tel qu'indiqué à la section 2.3.3. Une lettre d'accompagnement détaillée décrivant les modifications doit être incluse. Tous les dossiers applicables contenant de l'information modifiée doivent également être inclus.

2.6 Annulation d'une AEE

L'article 85 du Règlement permet au ministre d'annuler une AEE pour les instruments des classes II, III ou IV, ainsi que d'arrêter la vente des instruments de la classe I à des fins expérimentales, tel que précisé aux paragraphes 85(1)a) à e), lorsque :

a. l'essai présente un risque grave pour la vie, la santé ou la sécurité des patients, utilisateurs ou autres personnes
b. l'essai va à l'encontre de l'intérêt des patients en cause
c. les objectifs de l'essai ne seront pas atteints
d. le chercheur compétent qui effectue l'essai ne respecte pas l'engagement visé au paragraphe 81k)
e. les renseignements soumis concernant l'essai sont faux ou trompeurs

Avant d'annuler une AEE, Santé Canada demandera des renseignements complémentaires au fabricant ou à l'importateur afin de vérifier que les conditions visées au paragraphe 83(1) sont toujours respectées. Si les renseignements demandés ne sont pas fournis ou, dans le cas où ceux-ci sont fournis, si un examen de ces renseignements permet de déterminer que toute situation visée à l'article 83 n'est pas respectée et/ou que l'une des situations visées au paragraphe 85(1) existe, l'autorisation sera annulée par avis écrit précisant les raisons de cette annulation.

2.7 Procédure d'examen des demandes d'AEE et des demandes de révision d'une AEE

2.7.1 Examen préliminaire

Les nouvelles demandes d'AEE font l'objet d'un examen préliminaire pour veiller à ce que le contenu administratif et scientifique respecte les exigences réglementaires applicables visées aux

articles 81 et 86 du Règlement. Un avis d'acceptation (examen préliminaire) est expédié si les renseignements sont complets. Lorsque des lacunes sont relevées à l'examen préliminaire, un avis d'insuffisances constatées à l'examen préliminaire précisant les lacunes décelées est envoyé. Le fabricant ou l'importateur dispose de quinze (15) jours civils à partir de la date de cet avis pour fournir les renseignements manquants, à défaut de quoi la demande sera rejetée (consulter la politique Gestion des demandes d'homologation d'instruments médicaux et d'autorisation d'essais expérimentaux, à l'annexe 2). Les renseignements à fournir doivent être présentés dans un Sommaire sous la forme de questions et réponses, ainsi que dans tout autre document versé à la section appropriée du dossier électronique, en respectant la structure d'une demande d'AEE (voir l'annexe 4).

2.7.1.1 Avis de refus (examen préliminaire)

Un avis de refus (examen préliminaire) est envoyé lorsque la demande comporte trop de lacunes, notamment lorsque les renseignements importants exigés à l'article 81 du Règlement sont absents de la demande. Un tel refus peut survenir lorsque la demande concerne un instrument médical de la classe II, alors que Santé Canada détermine qu'il s'agit plutôt d'un instrument de la classe III ou IV.

Un avis de refus (examen préliminaire) est également envoyé lorsque le fabricant ou l'importateur ne fournit pas les registres visés à l'article 81 dans les quinze (15) jours suivant la réception de l'avis d'insuffisances constatées à l'examen préliminaire, qui renfermera une liste des lacunes. Si une demande est rejetée, le fabricant ou l'importateur devra présenter une toute nouvelle demande dans laquelle il indiquera toutes les données justificatives pertinentes; aucune référence à une demande rejetée à l'examen préliminaire n'est permise dans la nouvelle demande.

2.7.2 Examen

Une fois l'examen enclenché, aucun renseignement non sollicité ne doit être fourni sans le consentement du gestionnaire de la Division des essais expérimentaux. L'examen des nouvelles demandes d'AEE ou des demandes de révision d'une AEE, autres que celles concernant des produits mixtes, devrait prendre trente (30) jours civils à partir de la date où l'examen préliminaire a été entrepris. Si un avis d'insuffisances constatées à l'examen préliminaire a été envoyé, le délai de trente (30) jours aux fins de l'examen commence à la date à laquelle Santé Canada reçoit une demande complète pouvant être examinée. L'examen des demandes de révisions administratives mineures (p. ex. telles que décrites à la section 2.5 de cette ligne directrice) à une AEE devrait prendre quinze (15) jours civils. Il convient de noter que ces délais ne sont que des cibles d'examen établies en fonction d'une estimation du temps requis, et non des échéances fermes entraînant automatiquement l'autorisation si elles ne sont pas respectées.

Une fois l'examen terminé, Santé Canada pourrait envoyer une demande de renseignements complémentaires, tel que décrit à l'article 84 du Règlement, si certains renseignements exigés à l'article 81 sont absents. Le fabricant ou l'importateur doit présenter une réponse détaillée dans les soixante (60) jours civils. La réception de cette réponse donne lieu à un nouveau délai de trente (30) jours civils pour l'examen de la demande.

Si le fabricant ou l'importateur ne parvient pas à fournir les renseignements demandés dans les délais impartis, il peut retirer sa demande et la présenter à nouveau, sans préjudice, dans les six (6) mois suivants. Après ce délai, une nouvelle demande doit être présentée. Les demandes de

renseignements complémentaires qui demeurent sans réponse après le délai de soixante (60) jours pourraient être rejetées. Une prolongation du délai en ce qui a trait à la communication des renseignements complémentaires peut être accordée selon le cas.

Lorsque les renseignements fournis à l'appui de l'AEE ou de la révision d'une AEE sont jugés satisfaisants, Santé Canada accordera une autorisation ou une autorisation révisée.

2.7.2.1 Refus d'une demande

Les demandes d'AEE ou de révision d'une AEE peuvent être rejetées si l'on détermine que :

- l'instrument ne peut être utilisé en toute sécurité à des fins d'essai expérimental
- l'essai expérimental est contraire aux intérêts supérieurs des patients
- la preuve ne démontre pas que l'objectif prévu de l'essai est atteignable
- les registres exigés aux articles 81 et 86 n'ont pas été fournis

Un avis de refus décrivant toute lacune sera envoyé.

Le fabricant ou le promoteur de l'instrument pourra en appeler de la décision de refuser l'AEE. Les renseignements ayant trait à la procédure d'appel des décisions relatives aux demandes d'AEE se trouvent dans le document Gestion des demandes d'homologation d'instruments médicaux et d'autorisation d'essais expérimentaux (voir l'annexe 2).

2.8 Exigences suivant l'autorisation

2.8.1 Interruption de l'essai expérimental

En cas d'interruption d'une étude dans son ensemble ou de l'étude à un emplacement donné pour laquelle une AEE ou une AEE révisée a été accordée au Canada, le fabricant ou l'importateur doit en aviser Santé Canada dès que possible, mais au plus tard quinze (15) jours civils suivant la date de l'interruption.

Cet avis doit contenir :

a. les raisons détaillées de cette interruption, notamment si elles sont liées à la sûreté ou à l'efficacité de l'instrument médical
b. la description de l'incidence de cette interruption sur l'étude proposée ou en cours menée au Canada
c. la confirmation que tous les chercheurs ont été informés par écrit de l'interruption et des raisons qui la sous-tendent, et que tout risque possible pour la santé des sujets de recherche ou d'autres personnes est clairement identifié et décrit
d. la confirmation que la vente ou l'importation de l'instrument à tous les emplacements où l'étude a été interrompue a été arrêtée
e. la confirmation que le fabricant prendra des mesures raisonnables pour assurer le retour de tous les instruments non utilisés

Remarque : L'avis d'interruption précoce d'une étude à des emplacements internationaux (pour des raisons de sûreté) alors que des essais expérimentaux avec l'instrument médical sont menés au Canada doit également être transmis à Santé Canada.

2.8.2 Reprise d'un essai expérimental

Le fabricant peut reprendre l'essai expérimental dans son ensemble ou à un emplacement à la suite d'une interruption s'il fournit les renseignements suivants :

a. les nom, adresse, numéro de téléphone et courriel du chercheur compétent de chaque emplacement et du CER qui a approuvé la reprise de l'essai expérimental à chaque emplacement
b. les nom, adresse et numéro de téléphone et, le cas échéant, le numéro de télécopieur et le courriel de tout CER qui a refusé d'approuver la reprise de l'essai expérimental, le cas échéant
c. la date proposée pour la reprise de l'essai expérimental à chaque emplacement de l'étude

Remarque : Les renseignements susmentionnés peuvent être transmis en tant que renseignements complémentaires. Santé Canada accusera réception des renseignements, ce qui autorisera la reprise. En cas de modification à l'instrument, au protocole d'étude ou au procédé de fabrication, les renseignements doivent être transmis dans une demande de révision de l'AAE (voir la section 2.5 de cette ligne directrice). L'étude peut reprendre seulement lorsqu'un avis d'autorisation révisée est envoyé.

2.8.3 Achèvement de l'étude et fermeture des emplacements

Les fabricants et les importateurs sont vivement invités à aviser Santé Canada de l'achèvement de l'étude. Ils sont aussi encouragés à transmettre un rapport d'étude final (voir la section 2.8.4 de cette ligne directrice). À la réception d'un tel avis, Santé Canada enverra une lettre confirmant la clôture de l'étude. La norme ISO 14155 donne d'autres lignes directrices à ce chapitre.

Une fois l'essai expérimental terminé, les instruments réutilisables, comme les biens d'équipement, qui ne sont pas encore homologués doivent être retournés au fabricant ou à l'importateur. Si le chercheur compétent a l'intention d'utiliser ces instruments dans le cadre d'un autre protocole d'étude, une nouvelle demande d'AEE signée par un cadre supérieur du fabricant doit être présentée. Il est interdit de faire une quelconque utilisation clinique d'instruments médicaux non homologués en dehors du cadre d'un protocole clinique autorisé.

2.8.4 Rapport d'essai expérimental

Après la clôture de l'essai expérimental, le fabricant ou l'importateur devrait remettre un rapport de l'étude à Santé Canada, même si l'essai s'est achevé prématurément.

a. Le rapport devrait indiquer le nom de l'instrument, décrire la méthodologie et la conception de l'étude et mentionner tout écart par rapport au protocole, de même que présenter une analyse, ainsi que des statistiques et une évaluation critique des objectifs de l'investigation.
b. Le rapport devrait tenir compte des données de chaque emplacement de l'étude et sur tous les sujets. Aucun sujet ne doit pouvoir être identifié, que ce soit dans le rapport d'étude ou les résultats publiés.
c. Le cas échéant, le rapport de l'essai expérimental devrait être soumis à l'examen et aux commentaires de tous les chercheurs, y compris du chercheur principal. Le promoteur de l'étude doit tenir des registres confirmant que le rapport a été remis en vue de son examen. Si un examinateur n'est pas d'accord avec une partie ou l'ensemble du rapport, ses commentaires doivent être consignés et communiqués aux autres chercheurs principaux

d. Le promoteur de l'étude et le chercheur coordonnateur doivent signer le rapport pour montrer qu'ils sont d'accord avec son contenu. En l'absence d'un chercheur coordonnateur, la signature des chercheurs principaux doit être obtenue.
e. Le rapport doit être remis au CER.

2.8.5 Diffusion publique des renseignements concernant les AEE

Sur demande, ou lorsque cela est jugé approprié, Santé Canada diffusera publiquement certains renseignements sur les AEE accordées. Le but premier est d'assurer la transparence et d'améliorer l'accès du public aux renseignements portant sur les études canadiennes menées à l'aide d'instruments médicaux. Ainsi, pour les AEE accordées depuis le 14 novembre 2013, les renseignements suivants seront diffusés :

- titre du protocole
- nom de l'instrument
- problème médical
- population visée par l'étude
- date de l'autorisation
- date de clôture de l'étude
- nom du fabricant ou de l'importateur

Pour tous les autres renseignements, les demandeurs seront invités à s'adresser au fabricant ou à l'importateur ou dirigés vers leur professionnel de la santé.

Annexe 1 - Adresses Pertinentes

Instruments médicaux

Bureau des matériels médicaux
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
11, avenue Holland, Tour A, 2e étage
Indice de l'adresse 3002A
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9

Demandes de renseignements généraux concernant les essais expérimentaux :

Courriel : hc.it-ee.sc@canada.ca
Téléphone : 613 941-8910

Médicaments pharmaceutiques

Bureau des essais cliniques
Direction des produits thérapeutiques
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Holland Cross, Tour B, 5e étage
Indice de l'adresse 3105A
1600, rue Scott
Ottawa (Ontario)
Canada K1A 0K9

Demandes de renseignements généraux

Courriel : hc.oct_bec_enquiries.sc@canada.ca
Téléphone : 613 941-2132

Annexe 2 - Documents Utiles

Les documents suivants peuvent se révéler utiles au moment de rédiger la demande.

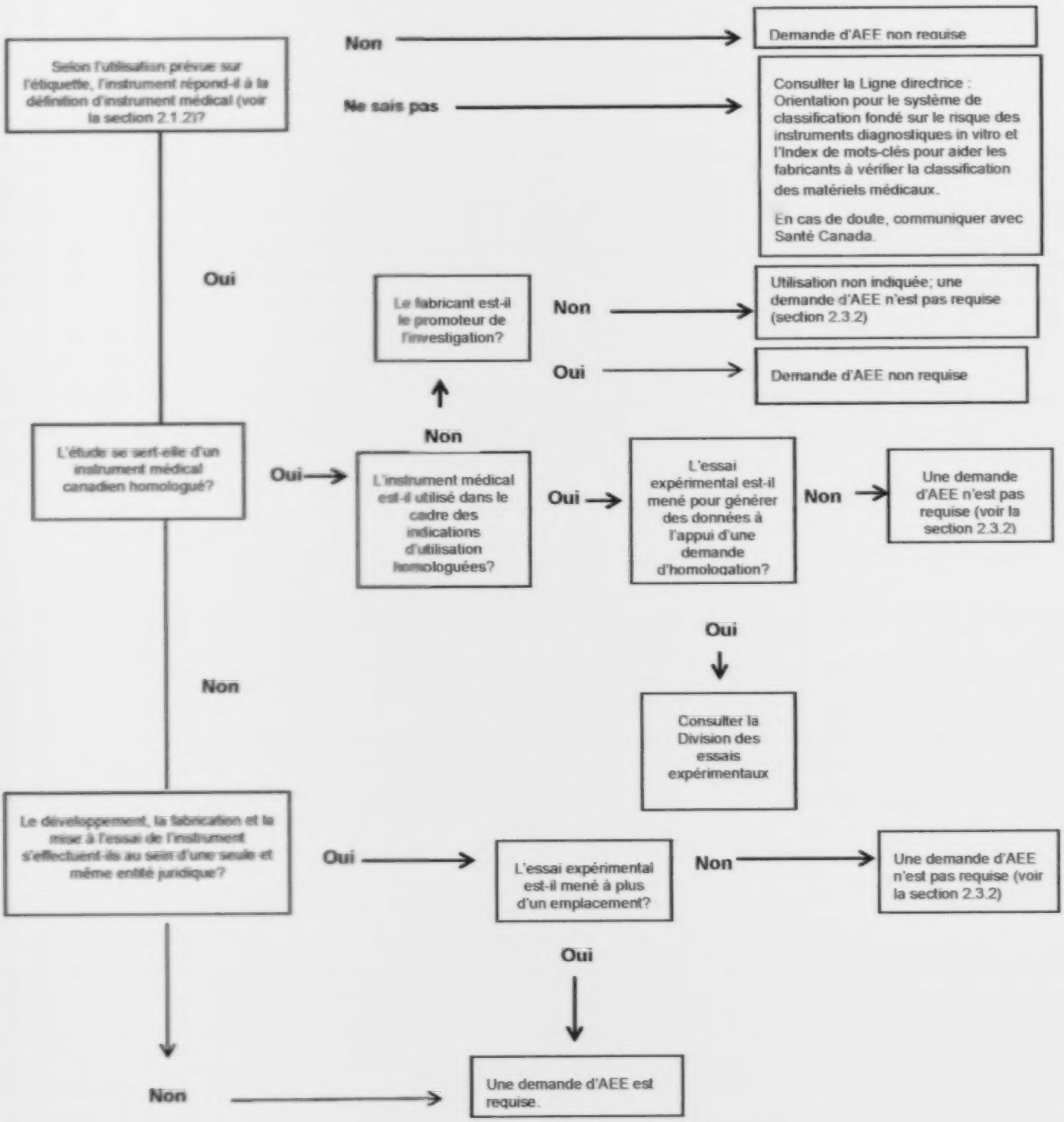
- Produits mixtes : Médicaments et matériels médicaux [2005-11-30] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/politiques/produits-mixtes-medicaments-materiels-medicaux.html)
- Considérations générales relatives aux études cliniques ICH thème E8 : Ligne directrice à l'intention de l'industrie [1998-05-01] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-considerations-generales-relatives-etudes-cliniques-theme.html)
- Document d'orientation : Considérations relatives à l'inclusion des femmes dans les essais cliniques et à l'analyse des données selon le sexe [2013-05-29] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/essais-cliniques/considerations-relatives-inclusion-femmes-essais-cliniques-analyse-donnees-selon-sexe-document-orientation.html)
- Ligne directrice - E10 : Choix d'un groupe témoin et questions connexes dans le cadre des essais cliniques [2011-07-04] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/choix-groupe-temoin-questions-connexes-cadre-essais-cliniques-theme.html)
- Ligne directrices sur le déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux [2011-10-03] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/rapports-publications/medeffet-canada/lignes-directrices-declaration-obligatoire-incidents-lies-materiels-medicaux-sante-canada-2011.html)
- Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation en format « Électronique autre que le format eCTD » [2016-10-31] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/common-technical-document/mise-jour-ligne-directrice-preparation-activites-reglementation-format-electronique-autre-format.html)
- Ligne directrice : La Reconnaissance et l'utilisation des normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux [2006-09-22] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/lignes-directrices/ligne-directrice-reconnaissance-utilisation-normes-vertu-reglement-instruments-medicaux.html)
- Directive sur l'interprétation d'une modification importante d'un instrument médical [2011-01-20] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/lignes-directrices/ligne-directrice-interpretation-modification-importante-instrument-medical.html)

- Ligne directrice : Orientation pour le système de classification fondé sur le risque des instruments diagnostiques in vitro [2016-09-23] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/lignes-directrices/ligne-directrice-orientation-systeme-classification-instruments-vitro.html)
- Lignes directrices sur la conformité et l'application de la loi à l'égard des instruments médicaux (GUI-0073) [2015-06-12] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/instruments-medicaux/lignes-directrices-conformite-application-loi-instruments-medicaux-0073.html)
- Entente avec les chercheurs en vertu du sous-article 81(k) du Règlement sur les instruments médicaux [2003-01-10] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/formulaires/entente-chercheurs-article-81-reglement-instruments-medicaux-formulaires.html)
- Index de mots-clés pour aider les fabricants à vérifier la classification des matériels médicaux [2006-09-14] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/lignes-directrices/mots-cles-aider-fabricants-classification-materiels-medicaux.html)
- Normes applicables aux instruments médicaux [2016-10-26] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/normes/normes-applicables-instruments-medicaux.html)
- Gestion des demandes d'homologation d'instruments médicaux et d'autorisation d'essais expérimentaux [2001-04-06] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/politiques/gestion-demandes-homologation-instruments-medicaux-autorisation-experimentaux.html)
- Formulaire de déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux à l'intention de l'industrie [octobre 2011] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables/formulaire-declaration-obligatoire-incidents-lies-materiels-medicaux-intention-industrie.html)
- Règlement sur les instruments médicaux (http://laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-98-282/TexteComplet.html)
- Avis – Addenda à la ligne directrice E11 de l'ICH [2018-04-04] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/avis-addenda-e11-r1.htm)
- Avis - Demandes d'autorisation d'essais expérimentaux (AEE) pour les instruments médicaux, en format « électronique autre que le format eCTD » [2017-01-03] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/annonces/avis-demandes-autorisation-essais-experimentaux-instruments-medicaux-format-electronique-autre-format-ectd.html)
- Avis - Ligne directrice E6(R1), Les Bonnes pratiques cliniques : directives consolidées, de l'International Council for Harmonisation (ICH) [1997-09-19] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentati

directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-bonnes-pratiques-cliniques-directives-consolidees-theme.html)

- Principes statistiques pour les essais cliniques ICH thème E9 : Ligne directrice à l'intention de l'industrie [2003-02-10] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/international-conference-harmonisation/efficacite/intention-industrie-principes-statistiques-essais-cliniques-theme.html)
- Avis - Divulgation de renseignements au sujet des demandes d'essais expérimentaux visant des instruments médicaux autorisés par Santé Canada [2013-11-15] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/politiques/avis-divulgation-renseignements-demandes-experimentaux-instruments-medicaux-autorises.html)
- Avis : Mise à jour de la ligne directrice sur la reconnaissance et l'utilisation de normes en vertu du Règlement sur les instruments médicaux [2006-09-22] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/lignes-directrices/ligne-directrice-reconnaissance-utilisation-normes-vertu-reglement-instruments-medicaux.html)
- Élaboration d'une demande d'essai expérimental - Instruments diagnostiques in vitro, version 3 [1999-02-22] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/instruments-medicaux/information-demandes/lignes-directrices/lettre-couverture-demande-experimental-instruments-diagnostiques-vitro.html)
- Politique sur les retraits/rappels (POL-0016) [2015-03-05] (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/conformite-application-loi/information-produits-sante/drogues/politique-retraits-rappels-0016.html)
- EPTC 2 (2014) – dernière édition de l'Énoncé de politique des trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains (http://www.ger.ethique.gc.ca/fra/policy-politique/initiatives/tcps2-eptc2/Default/)

Annexe 3 - Déterminer s'il faut demander une AEE



Annexe 4 - Format d'une demande d'AEE

Ce qui suit est le format « électronique autre que le format eCTD » de toute demande d'AEE, tel que précisé dans l'Avis - Demandes d'autorisation d'essais expérimentaux (AEE) pour les instruments médicaux, en format « électronique autre que le format eCTD ». Certaines sections ne s'appliquent pas aux instruments de classe II. Les dossiers vides doivent être supprimés avant de soumettre la demande à Santé Canada. Tout document à l'appui qui ne relève d'aucun dossier préétabli peut être joint en annexe, mais il doit être clairement mentionné dans le Sommaire.

01- Lettre d'accompagnement et sommaire

02- Table des matières

03- Formulaire de demande

04- Correspondance préalable à la demande

05- Introduction

05.01 Identification du fabricant ou de l'importateur
05.02 Identification de l'instrument
05.03 Description de l'instrument
05.04 Philosophie de la conception
05.05 Indications d'utilisation, utilisation prévue, contre-indications
05.06 Étiquette d'instrument
05.07 Historique de la commercialisation

06- Mesures d'évaluation et de réduction des risques

06.01 Évaluation des risques
06.02 Précédentes études
06.03 Traitements de remplacement ou options de dépistage
06.04 Précautions

07- Renseignements institutionnels

07.01 Nom des chercheurs
07.02 Curriculum vitae
07.03 Ententes avec les chercheurs
07.04 Nom et adresse des institutions
07.05 Approbation du Conseil d'éthique de la recherche

08- Documents d'étude

08.01 Protocole
08.02 Brochure du chercheur
08.03 Formulaire de consentement éclairé

09- Annexes

Annexe 5 - Foire aux Questions

Demandes d'autorisation d'essai expérimental (AEE)

1. Comment puis-je présenter une demande d'AEE?

Les demandes ne seront acceptées que si elles sont en format électronique autre que le format eCTD et peuvent être envoyées par courriel à: hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca. Veuillez noter que la taille maximale des courriels acceptés par le serveur de courriel d'entreprise est de vingt (20) Mo, et que les demandes plus volumineuses devrait être envoyées par courrier (voir l'annexe 1) sur un CD ou un DVD. Si la trousse d'application est envoyée sur un CD / DVD, assurez-vous que les fichiers PDF ne dépassent pas cent cinquante (150) Mo pour garantir un accès efficace. Pour plus de détails, y compris l'organisation requise de l'information et les détails du fichier, se référer à la Ligne directrice : Préparation des activités de réglementation en format « Électronique autre que le format eCTD » disponible à l'adresse suivante: https://www.canada.ca/fr/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/common-technical-document/updated- guidance-document-preparation-regulatory-activities-non-ectd-electronic-only-format.html # a33.

2. Un chercheur peut-il demander une AEE?

Les demandes d'AEE doivent être présentées par le fabricant ou l'importateur de l'instrument. Cependant, ce dernier peut déléguer ce pouvoir à un chercheur, qui agira à titre de personne-ressource réglementaire. Lorsque l'importateur ou le chercheur présente la demande, le fabricant doit signer le formulaire de demande (voir la section 2.3.3 de la ligne directrice sur les demandes d'AEE pour de plus amples renseignements).

3. Une AEE est-elle nécessaire si un médecin à l'intention d'utiliser un instrument non homologué qu'il a inventé dans une étude pour traiter ses propres patients?

Les instruments médicaux qui sont fabriqués et utilisés dans le cadre d'un essai clinique au sein d'une seule et même entité juridique ne sont pas assujettis aux exigences du Règlement sur les instruments médicaux. Cette exception ne s'applique que dans les cas où l'essai est mené dans un seul établissement. Lorsque le médecin est le fabricant légal de l'instrument, tel que défini dans le Règlement, que l'instrument est utilisé dans l'établissement où exerce le médecin et que ce dernier est la seule personne responsable de mener l'essai expérimental, il n'y a aucune vente aux termes de la Loi sur les aliments et drogues. Les exigences du Règlement sur les instruments médicaux ne s'appliquent donc pas à ces situations, et une AEE n'est pas nécessaire (voir la section 2.3.2 de la ligne directrice sur les demandes d'AEE pour de plus amples renseignements).

4. Comment puis-je apporter des modifications à mon AEE?

Toute modification à l'instrument et/ou au protocole qui ne change pas les objectifs originaux de l'étude et qui ne devrait pas altérer le profil de risque ou compromettre l'intégrité des données recueillies peut être déposée comme demande de révision d'AEE. Des preuves à l'appui des exigences visées aux articles 81 et 86 du Règlement sur les instruments médicaux doivent être fournies pour toutes les exigences qui sont touchées par les modifications proposées. Les demandes doivent être présentées par voie électronique, conformément à la politique en vigueur concernant la présentation des demandes d'AEE à l'adresse suivante: hc.devicelicensing-

homologationinstruments.sc@canada.ca ou par la poste à l'adresse postale de Santé Canada (voir l'annexe 1 et la section 2.5 de la ligne directrice sur les demandes d'AEE pour de plus amples renseignements).

5. Une AEE est-elle nécessaire pour un instrument de la classe I?

Pour un instrument de la classe I, il n'est pas nécessaire de demander une autorisation pour mener un essai expérimental, mais le fabricant doit garder un registre des renseignements requis à l'article 81 du Règlement sur les instruments médicaux, et l'étude doit être menée en respectant les lignes directrices de bonne pratique clinique (p. ex. la norme ISO 14155, BPC, etc.).

6. Ai-je besoin de l'approbation d'un comité d'éthique de la recherche (CER) avant de recevoir une AEE?

Pour les instruments médicaux de classe II, bien que l'approbation du CER doit être obtenue avant le début de l'étude, les applicants ne sont pas obligés de présenter une preuve écrite de l'approbation du CER à Santé Canada.

Pour les instruments médicaux de classe III et IV, les applicants doivent fournir une preuve de l'approbation écrite du CER ainsi que des documents d'étude mentionnés dans l'approbation du CER à Santé Canada avant le début de l'étude. Cette lettre d'approbation doit faire référence aux documents d'étude les plus récents (par exemple, les protocoles et les formulaires de consentement éclairé). Idéalement, l`approbation du CER devrait être soumise avec la demande d`AEE. Cependent, Santé Canada émettra une « lettre d'autorisation » pour les essais expérimentaux des instruments médicaux de classes III et IV si la demande répond aux exigences énoncées dans la partie 3 du Règlement, et l'approbation du CER n'a pas été obtenue au moment où l'examen de la demande d'AEE est complété à l`addresse suivante : hc.devicelicensing-homologationinstruments.sc@canada.ca.

Avant le début de l'étude, une preuve écrite de l`approbation du CER faisant référence aux documents d'étude les plus récents doivent être fournis avant le début de l'étude, et ce, ainsi que un formulaire «Demande de révision d'une autorisation d'essai expérimental» complété.

Si l'approbation du CER fait référence a des documents d`études plus récents, vous devez soumettre ce qui suit avant le début de l'étude:

- Un nouveau formulaire complété, intitulé « Demande de révision d'une autorisation d'essai expérimental», et
- Des copies mises à jour et soulignées en rouge du protocole et des versions du FCE en référence dans l'approbation du CER. Veuillez noter que les versions soulignées en rouge doivent montrer toutes les modifications apportées à partir de la version approuvée par Santé Canada. Si le protocole ou les versions du FCE en référence dans le CER ne diffèrent pas de ceux indiqués dans la lettre d'autorisation, seule l'approbation du CER doit être soumise à Santé Canada, et un formulaire de demande n'est pas requis. L'information sur l'approbation du CER sera vérifiée et un accusé de réception sera envoyé.

7. Pendant combien de temps après la fin de l'étude dois-je conserver les documents?

L'article 55 du Règlement sur les instruments médicaux exige que le fabricant, l'importateur et le distributeur conservent leur registre de distribution concernant l'instrument médical pendant la plus longue des périodes suivantes :

a. la durée de vie utile projetée de l'instrument médical
b. deux ans suivant la date d'expédition de l'instrument

Le Règlement ne précise aucune période de conservation pour les établissements cliniques. Cette période devrait correspondre aux politiques institutionnelles et aux règles des organismes de réglementation provinciaux concernant la pratique de la médecine.

8. Dois-je déclarer un incident qui survient durant l'étude?

Le chercheur compétent est tenu de déclarer tout événement indésirable grave qui relève de la portée de l'article 59 du Règlement sur les instruments médicaux à Santé Canada, ainsi qu'au fabricant ou à l'importateur dans les soixante-douze (72) heures suivant sa constatation. Le fabricant ou l'importateur d'un instrument médical est tenu de signaler à Santé Canada les incidents qui relèvent de la portée de l'article 59 du Règlement dans les dix (10) jours, si l'incident a entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, ou dans les trente (30) jours si l'incident n'a pas entraîné la mort ou une détérioration grave de l'état de santé d'un patient, utilisateur ou autre personne, mais qui serait susceptible de le faire s'il se reproduisait. De plus amples renseignements sur les exigences de déclaration sont précisés aux articles 59 à 62 du Règlement et à la section 2.4.5 de la ligne directrice sur les demandes d'AEE.

9. Si j'ai déjà obtenu une AEE pour un instrument réutilisable, puis-je continuer de l'utiliser après l'essai expérimental ou dans le cadre d'une nouvelle investigation?

L'AEE accordée concerne précisément l'instrument, le protocole et le nombre de patients mentionnés sur l'autorisation. Une fois l'étude terminée, l'instrument devrait être retourné au fabricant ou à l'importateur, mis hors service ou éliminé de manière appropriée. Si le chercheur compétent a l'intention d'utiliser l'instrument dans le cadre d'un autre protocole d'étude, une nouvelle demande d'AEE doit être présentée par le fabricant ou l'importateur.

---

[1] Les versions les plus à jour des normes ISO l'emportent sur la présente ligne directrice, à moins que les termes ne soient définis dans la Loi sur les aliments et drogues et le Règlement sur les instruments médicaux.

[2] Les termes « investigation clinique », « essai expérimental », « essai clinique » et « étude clinique » sont synonymes.

[3] Dans le cas des instruments médicaux, les demandes doivent être présentées par leur fabricant.

[4] Dictionnaire de français Larousse.

[5] Les termes « comité d'éthique » et « conseil d'éthique de la recherche » sont synonymes.

[6] Les termes « site d'investigation » et « emplacement d'étude » sont synonymes.

[7] Les termes « instrument médical sous investigation » et « instrument sous investigation » sont utilisés indifféremment.

[8] Malgré l'absence de définition dans le Règlement sur les instruments médicaux, un membre de l'équipe du site d'investigation peut également être désigné par « chercheur secondaire » ou « co-chercheur ».

[9] Le terme « vente », comme défini à l'article 2 de la Loi sur les aliments et drogues, ne se limite pas à la vente commerciale ou monétaire et englobe également toute transaction sans distinction, notamment la remise sans frais d'instruments par le fabricant au chercheur.

[10] Une hospitalisation prévue en raison d'une affection préexistante ou une procédure requise par le plan d'investigation clinique, sans détérioration grave de la santé, n'est pas considérée comme un événement indésirable grave.

[11] Il faut consulter la Directive sur l'interprétation d'une modification importante d'un instrument médical pour connaître les principes généraux de la détermination de ce qui constitue une modification importante.

[12] Santé Canada n'acceptera aucune copie numérisée des documents à l'appui.

[15] Le Règlement sur les instruments médicaux est silencieux à ce sujet, mais le Règlement sur les aliments et drogues stipule que les registres liés aux études cliniques des médicaments doivent être conservés pendant 25 ans.